

UNIVERSITE DE PICARDIE

U.E.R. des Sciences Exactes et Naturelles d'AMIENS

THESE

*présentée à l'U.E.R. des Sciences Exactes et Naturelles
pour obtenir le grade de Docteur ès Sciences Physiques*

**REDUCTIONS, PAR DIVERS AGENTS
NUCLEOPHILES ET ELECTROPHILES,
D'EPOXYDES ET DE CETONES SUBSTITUEES.**

par

René GUYON
Maître-Assistant

Soutenue le 20 septembre 1975 devant la Commission d'Examen

Jury : MM. G. LAMATY Président

A. LAURENT	}	Assesseurs
F. MARION		
P. VILLA		
P. BAUER		
J. F. GIRARDEAU		

1975

THESE

*présentée à l'U.E.R. des Sciences Exactes et Naturelles
pour obtenir le grade de Docteur ès Sciences Physiques*

*REDUCTIONS, PAR DIVERS AGENTS
NUCLEOPHILES ET ELECTROPHILES,
D'EPOXYDES ET DE CETONES SUBSTITUES.*

par

René GUYON
Maître-Assistant

Soutenue le 20 septembre 1975 devant la Commission d'Examen

Jury : MM. G. LAMATY Président

A. LAURENT
F. MARION
P. VILLA
P. BAUER
J. F. GIRARDEAU

} Assesseurs



A Monsieur le Professeur LAMATY

Professeur à l'Université des Sciences et Techniques du LANGUEDOC.

A Monsieur le Professeur LAURENT

Professeur à l'Université Claude Bernard à LYON.

A Monsieur le Professeur MARION

Professeur à l'Université de PICARDIE.

A Monsieur le Professeur VILLA

Professeur à l'Université de PICARDIE.

A Monsieur le Professeur BAUER

Professeur à l'Université de PICARDIE.

A Monsieur le Professeur GIRARDEAU

Professeur à l'Université de PICARDIE.

A mes parents

Mon cher père, mon cher mère, j'ai eu l'honneur de recevoir de vous deux lettres très agréables le jour de votre anniversaire. Je lui en suis très reconnaissant et je vous en remercie de tout coeur. Les nouvelles que j'ai eues de vous deux sont très bonnes et me font très plaisir. Je vous prie de continuer à m'écrire et de me faire connaître tout ce qui se passe chez vous. Je vous embrasse très tendrement et j'espère que vous serez toujours en bonne santé.

Mon cher père, mon cher mère, j'ai eu l'honneur de recevoir de vous deux lettres très agréables le jour de votre anniversaire. Je lui en suis très reconnaissant et je vous en remercie de tout coeur. Les nouvelles que j'ai eues de vous deux sont très bonnes et me font très plaisir. Je vous prie de continuer à m'écrire et de me faire connaître tout ce qui se passe chez vous. Je vous embrasse très tendrement et j'espère que vous serez toujours en bonne santé.

Je vous prie de continuer à m'écrire et de me faire connaître tout ce qui se passe chez vous. Je vous embrasse très tendrement et j'espère que vous serez toujours en bonne santé.

A ma femme

Mon cher amour, j'ai eu l'honneur de recevoir de vous une lettre très agréable le jour de votre anniversaire. Je lui en suis très reconnaissant et je vous en remercie de tout coeur. Les nouvelles que j'ai eues de vous sont très bonnes et me font très plaisir. Je vous prie de continuer à m'écrire et de me faire connaître tout ce qui se passe chez vous. Je vous embrasse très tendrement et j'espère que vous serez toujours en bonne santé.

Je vous prie de continuer à m'écrire et de me faire connaître tout ce qui se passe chez vous. Je vous embrasse très tendrement et j'espère que vous serez toujours en bonne santé.

A mes filles

Mon cher amour, j'ai eu l'honneur de recevoir de vous une lettre très agréable le jour de votre anniversaire. Je lui en suis très reconnaissant et je vous en remercie de tout coeur. Les nouvelles que j'ai eues de vous sont très bonnes et me font très plaisir. Je vous prie de continuer à m'écrire et de me faire connaître tout ce qui se passe chez vous. Je vous embrasse très tendrement et j'espère que vous serez toujours en bonne santé.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41545930_0015

Avant propos

Monsieur le Professeur LAMATY me fait un très grand honneur en acceptant de venir depuis Montpellier pour présider le jury de cette thèse. Je lui en suis très reconnaissant et je tiens à le remercier également pour les encouragements qu'il m'a prodigués à Tananarive lors de mes premiers essais à la recherche puis au cours des stages très profitables que j'ai effectués dans son laboratoire.

Parmi les nombreux sujets de recherche abordés dans son laboratoire Monsieur le Professeur LAURENT de l'Université de Lyon, s'est intéressé à la réactivité des époxydes ; je lui exprime toute ma gratitude pour l'intérêt qu'il a bien voulu porter à ce travail et pour sa participation au jury.

Je suis très honoré de la présence, parmi les membres du jury, de Monsieur le Professeur MARION, enseignant à l' U. E. R. des Sciences Exactes et Naturelles d'Amiens. Sa compétence reconnue en Chimie minérale donnera beaucoup de poids aux remarques qu'il formulera sur les expériences présentées ici, car certains réactifs souvent mal connus des organiciens y jouent un rôle important.

Ce travail a été réalisé sous la direction de Monsieur le Professeur VILLA, d'abord au Laboratoire de Chimie Organique de la Faculté des Sciences à Tananarive, puis au Laboratoire de Chimie Organique et de Cinétique de l' U. E. R. des Sciences Exactes et Naturelles à Amiens. Je lui suis très reconnaissant d'avoir bien voulu, après m'avoir initié, avec patience et dévouement, à la recherche, assumer encore la très lourde tâche que constitue la direction d'une thèse de Doctorat d'Etat. Pendant plusieurs années j'ai ainsi bénéficié de son expérience déjà grande et de ses vastes connaissances. Je tiens également à signaler que cette thèse n'a pu être terminée que grâce au dynamisme avec lequel Monsieur le Professeur VILLA a obtenu et équipé très rapidement, malgré des difficultés nombreuses, un nouveau laboratoire à Amiens.

Je remercie Monsieur le Professeur BAUER d'avoir bien voulu examiner ce travail et participer au jury.

Monsieur le Professeur GIRARDEAU me fait un grand plaisir en participant à ce jury. En lui exprimant ma gratitude je veux dire aussi combien

j'apprécie l'atmosphère de cordialité qu'il sait maintenir entre tous les membres de son service à l' U. E. R. de Pharmacie d'Amiens.

Enfin je voudrais remercier mes collègues chimistes de l' U. E. R. des Sciences à Amiens pour les bonnes relations qui se sont établies entre nous, et tout particulièrement Monsieur SEGUIN qui m'a apporté une aide précieuse dans la réalisation des spectres de RMN.

Notre travail comporte deux parties :

Dans la première partie nous étudions la réactivité d'époxydes arylaliphatiques, aryl-I cyclaniques et cyclohexyl-I cyclaniques avec des réducteurs nucléophiles, des acides de LEWIS et des réducteurs électrophiles. La régio et la stéréosélectivité d'une part, et la vitesse de réaction (lorsqu'elle est mesurable), d'autre part, sont discutées en fonction de la nature du réactif et de la structure des époxydes.

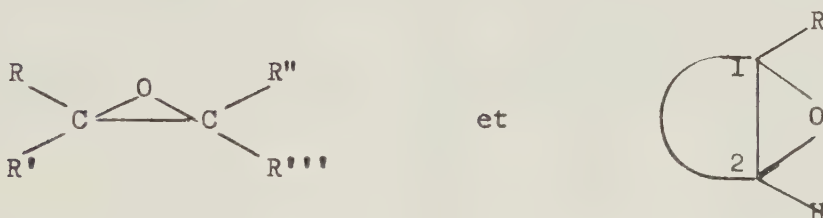
Les réductions des cétones sont abondamment commentées dans la littérature en fonction des réactifs et des substituants. Nous avons pensé que la réduction des époxydes apporterait, entre autres, des informations intéressantes sur la taille et le comportement nucléophile ou électrophile des réducteurs. C'est la raison pour laquelle nous étudions, dans la deuxième partie, la réaction de cyclanones et de butanones substituées avec les mêmes réducteurs que dans la première partie. Pour obtenir une meilleure connaissance de la réactivité des cétones nous avons discuté, non seulement la stéréochimie, mais aussi les vitesses de réduction en fonction du réducteur et du solvant.

PREMIERE PARTIE

REACTIVITE D'EPOXYDES ARYLALIPHATIQUES, ARYL-I CYCLANIQUES ET
CYCLOHEXYL-I CYCLANIQUES AVEC DIVERS AGENTS NUCLEOPHILES ET ELECTROPHILES
DANS L'ETHER ETHYLIQUE ET LE TETRAHYDROFURANNE.

INTRODUCTION

De nombreux travaux ont déjà été entrepris sur les réactions d'époxydes substitués du type :



en présence de LiAlH_4 et LiBH_4 ou d'hydrures "mixtes" AlH_3 et AlHCl_2 obtenus à partir de tétrahydroaluminate de lithium et de chlorure d'aluminium (I à 8).

Les réductions par LiAlH_4 et LiBH_4 ont conduit à admettre que ces réducteurs nucléophiles attaquent en trans par rapport à l'oxygène et sur le côté le moins encombré, pour des raisons stériques. Cependant, avec LiAlH_4 , on observe dans certains cas une contribution appréciable d'ouverture sur le carbone le plus substitué (4,5,6,8,II). FELDSTEIN et VANDER WERF (6) suggèrent que l'ion Li^+ , en se coordinant à l'oxygène, peut délocaliser le doublet de l'une des liaisons $\text{C}_1 - \text{O}$ ou $\text{C}_2 - \text{O}$, faisant alors apparaître sur le carbone le plus substitué une charge partielle positive qui facilite l'attaque du nucléophile sur ce carbone.

En ce qui concerne les réductions par les hydrures mixtes on admet, depuis les travaux d'ELIEL (1,40) et ASHBY (34,35) qu'avec l'espèce électrophile AlHCl_2 l'ouverture de l'époxyde a lieu sur le carbone le plus substitué et procède par un réarrangement avant la fixation de l'hydrogène du réducteur. Avec AlH_3 , moins électrophile que AlHCl_2 (35) la régiosélectivité observée (11,16,34,35,39) révèle une pluralité de mécanismes dont certains sont communs aux réductions par LiAlH_4 ou par AlHCl_2 . Il apparaît donc que le sens d'ouverture de l'époxyde dépend du caractère nucléophile ou électrophile du réducteur.

D'autres travaux sur les époxydes (9,10,12,13,14,15,36,37) indiquent que les effets conjugatifs des substituants influent sur la régiosélectivité. Par ailleurs une étude (16) limitée aux phényl-2 époxy-2,3 butanes (R,R) et (R,S) nous a fait entrevoir l'importance de la configuration sur le déroulement stérique de la réduction.

En résumé les résultats de la littérature mettent en évidence l'importance de la nature du réducteur et des effets stériques et électroniques mais il s'agit toujours de données fragmentaires souvent limitées à l'étude de l'un de ces paramètres et à la simple considération des produits formés.

Pour mieux connaître l'influence relative des facteurs stériques et électroniques sur la réduction nous étudions dans ce travail huit époxydes arylaliphatiques de configuration (R,R) ou (R,S) et six époxydes cyclaniques en choisissant comme substituants les groupements phényle, paratolyle et cyclohexyle.

Comme la réactivité des époxydes dépend aussi de la nature du réducteur, de sa taille et de son état de solvation ou de dissociation, nous avons pris comme réducteurs nucléophiles LiAlH_4 dans l'éther et le THF et le tri(butyl-2)hydroborate de lithium dans le THF (nous désignerons par la suite ce dernier réducteur sous son nom commercial :

L. Sélectride). Avec ces réactifs nous avons pu mesurer de manière suffisamment précise les constantes de vitesse de réduction, ce qui apporte des données nouvelles à l'interprétation de la régiosélectivité. Les réductions par AlHCl_2 et AlH_3 dans l'éther sont pratiquement instantanées à 0°C ; nous nous sommes alors limités à l'étude des produits formés. Toutes les fois que cela est paru nécessaire pour identifier les mécanismes nous avons employé également des réactifs deutériés.

Compte-tenu de la sensibilité des époxydes aux agents électrophiles nous avons étudié aussi leurs transpositions par les acides de LEWIS AlCl_3 et ZnCl_2 . Les données cinétiques obtenues avec ce dernier facilitent la discussion des réductions par AlHCl_2 et AlH_3 .

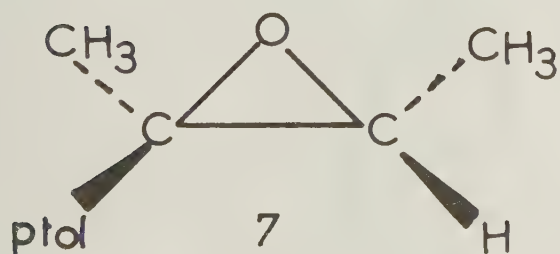
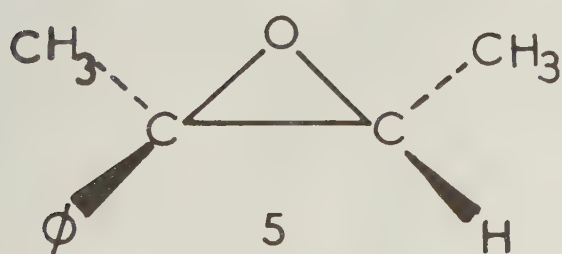
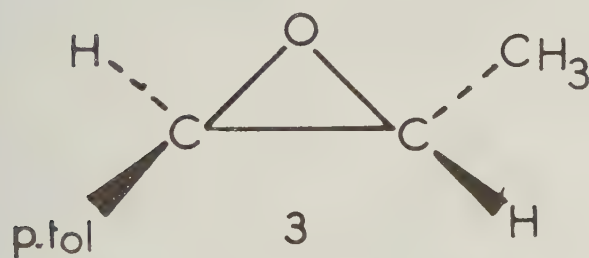
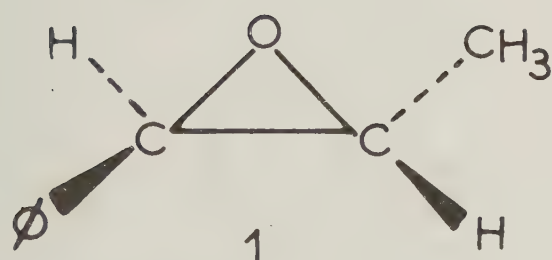
Nous exposerons dans le chapitre I les réductions par LiAlH_4 et le L. Sélectride. Le chapitre II sera consacré aux transpositions par AlCl_3 et ZnCl_2 . Les réductions par AlHCl_2 et AlH_3 feront l'objet du chapitre III.

Les formules des époxydes étudiés sont indiquées dans les pages suivantes.

EPOXYDES ARYLALIPHATIQUES

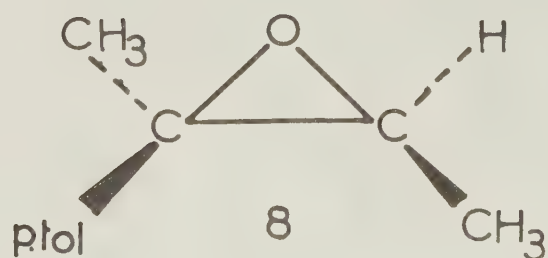
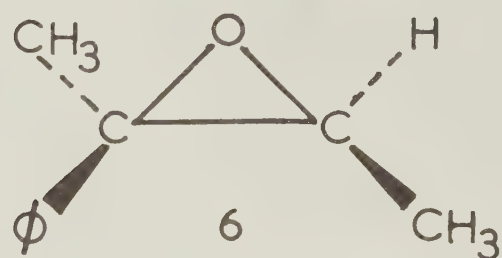
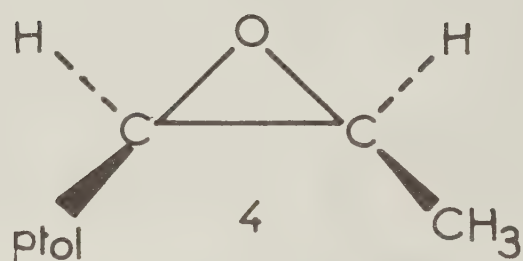
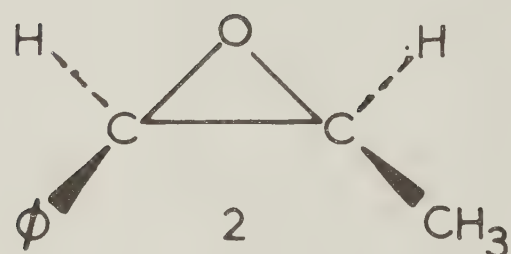
COMPOSES

(R,R)

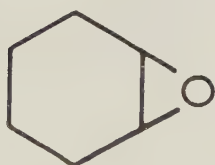


COMPOSES

(R,S)



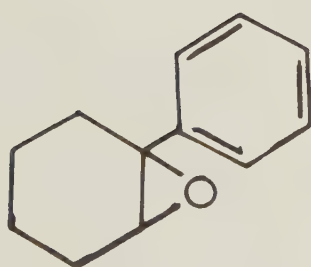
EPOXY-1,2 CYCLANES



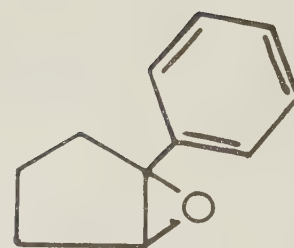
9



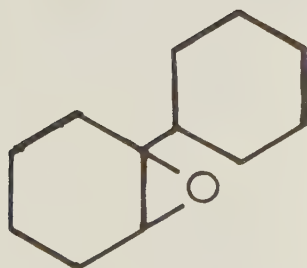
12



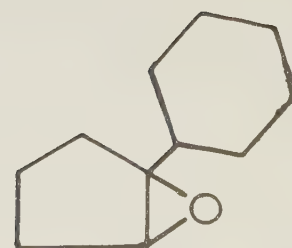
10



13



11



14

CHAPITRE I

REDUCTIONS PAR DES AGENTS NUCLEOPHILES DANS L'ETHER ETHYLIQUE ET LE TETRAHYDROFURANNE

I - REDUCTIONS PAR LiAlH_4 DANS L'ETHER ETHYLIQUE

- A - Régiosélectivité des réductions
- B - Constantes de vitesse des réductions
- C - Interprétation
 - 1°/ facteurs inductifs
 - 2°/ facteurs conjugatifs
 - 3°/ facteurs stériques

II - REDUCTIONS PAR LiAlH_4 DANS LE TETRAHYDROFURANNE

III - REDUCTIONS PAR LE L. SELECTRIDE

IV - REDUCTIONS PAR LiBH_4

V - ETUDE DES FACTEURS STERIQUES EN SERIE CYCLANIQUE

- A - Influence du substituant
- B - Influence du cycle
- C - Interprétation

CHAPITRE I : REDUCTIONS PAR DES AGENTS NUCLEOPHILES DANS L'ETHER ETHYLIQUE ET LE TETRAHYDROFURANNE.

I - REDUCTIONS PAR LiAlH_4 DANS L'ETHER ETHYLIQUE

Nous indiquons dans le tableau I les constantes de vitesse globales de réduction ainsi que les pourcentages et les constantes de vitesse d'attaque sur chacun des centres réactionnels. Nous porterons notre attention d'abord sur la régiosélectivité des réactions puis sur les résultats cinétiques.

A - Régiosélectivité des réductions :

Avec les époxy-1,2 propanes il est clair que la configuration conditionne fortement les proportions relatives des alcools formés : les composés (R,R) 1 et 3 subissent principalement l'attaque benzylique conduisant aux aryl-1 propanol-2 alors que leurs diastéréoisomères (R,S) subissent principalement l'attaque aliphatique conduisant aux aryl-1 propanol-1.

Il n'en est pas de même avec les aryl-2 époxy-2,3 butanes pour lesquels la réduction se fait essentiellement sur le carbone aliphatique quelle que soit la configuration du substrat. On note cependant un faible pourcentage d'attaque benzylique avec les composés (R,R) 5 et 7.

La réduction des époxy-1,2 cyclanes substitués a lieu uniquement sur le carbone le moins encombré sauf pour le phényl-1 époxy-1,2 cyclopentane 13 qui donne, à côté de l'alcool tertiaire, 24 %

Réductions par LiAlH_4 dans l'éther éthylique à 0°C .

Les concentrations molaires initiales sont de 0,1 en époxyde et de 0,5 en réducteur. Les constantes de vitesse sont exprimées en $10^{-2} \cdot \text{l.mole}^{-1} \cdot \text{mn}^{-1}$

Epoxyde	Vitesse globale	Attaque aliphatique % vitesse		Attaque benzylique % vitesse	
<u>I</u>	33	5	1,65	95	31,4
<u>2</u>	25,2	95	24	5	1,2
<u>3</u>	77	2	1,5	98	75,5
<u>4</u>	51	98	50	2	1
<u>5</u>	1,11	96	1,06	4	0,05
<u>6</u>	15,2	100	15,2	0	
<u>7</u>	1,17	84	0,984	16	0,186
<u>8</u>	12,9	100	12,9	0	
<u>9</u>	330				
<u>10</u>	10,3	100	10,3	0	
<u>11</u>	2,82	100	2,82	0 (*)	
<u>12</u>	12,4				
<u>13</u>	0,765	76	0,580	24	0,185
<u>14</u>	0,604	100	0,604	0 (*)	

Des expériences supplémentaires nous ont permis de vérifier que les pourcentages d'attaques benzylique et aliphatique sont indépendants du rapport initial (réducteur)/(époxyde). Une légère augmentation du pourcentage d'attaque aliphatique est observée avec les époxydes I et 3 si la réaction est faite au reflux de l'éther. Il en est de même pour l'époxyde 13. (II)

(*) il s'agit d'attaque sur le carbone C_1 .

de phényl-I cyclopentanol de configuration cis (II).

B - Constantes de vitesse des réductions :

Les vitesses globales de réduction sont du même ordre de grandeur pour deux aryl-I époxy-I,2 propanes isomères mais l'attaque benzylique est plus rapide pour le composé (R,R) que pour le composé (R,S). Lorsque la configuration est (R,R) (époxydes 1 et 3) on note une nette augmentation de la vitesse d'attaque benzylique en passant du substituant phényle au substituant paratolyle.

Avec les aryl-2 époxy-2,3 butanes on observe, d'une part, que les réductions sont plus lentes que celles des aryl-I époxy-I,2 propanes et que, d'autre part, ce sont les composés (R,S) qui subissent le plus rapidement la réduction.

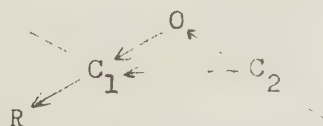
Nos résultats font apparaître une grande différence de réactivité entre l'époxy-I,2 cyclohexane 9 et l'époxy-I,2 cyclopentane 12. De plus l'introduction d'un substituant phényle ou cyclohexyle sur le carbone C₁ ralentit considérablement la réduction bien que celle ci ait lieu sur le carbone C₂.

C - Interprétation :

Pour expliquer les différents résultats qui viennent d'être énumérés nous rechercherons successivement l'influence des facteurs inductifs, conjugatifs et stériques.

I°/ facteurs inductifs :

Les groupements attracteurs sur le carbone C₁ favorisent la délocalisation de la liaison C₂ - O (5,6) selon le schéma ci-dessous



Dans la mesure où le groupement phényle est plus attracteur que le groupement paratolyle (I7 a) cela pourrait expliquer, pour les époxydes arylaliphatiques ayant une configuration donnée, que le pourcentage d'attaque aliphatique (carbone C_2) soit plus fort lorsque le substituant est le phényle. Or il faut bien constater que la vitesse d'attaque aliphatique est généralement peu modifiée lorsqu'on passe du substituant phényle au groupement paratolyle et, si l'on compare les époxydes 2 et 4, la variation se fait dans le sens contraire à celui que l'on attendrait. Les facteurs inductifs ne semblent donc pas jouer un rôle important dans la réduction des époxydes arylaliphatiques.

On peut faire la même remarque avec les époxy-1,2 cyclanes : le groupement phényle, plus attracteur que le cyclohexyle devrait favoriser l'attaque sur le carbone C_2 or on observe le contraire avec les époxy-1,2 cyclanes substitués 10 et 13. Comme nous le verrons plus loin le fait que le phényl-1 époxy-1,2 cyclohexane soit réduit trois fois plus rapidement que le cyclohexyl-1 époxy-1,2 cyclohexane doit être attribué à une différence de gêne stérique des substituants plutôt qu'à un effet inductif.

2°/ facteurs conjugatifs :

Nous avons rappelé dans l'introduction que l'ion lithium, en se coordonnant à l'oxygène de l'époxyde, provoque l'apparition d'une charge positive partielle sur le carbone C_1 . Dans le cas des époxydes arylaliphatiques, si la configuration est (R,R), le groupement aryle peut prendre une orientation perpendiculaire au plan du pont époxydique. Les orbitales π du noyau aromatique sont alors en position favorable pour stabiliser la charge positive qui se développe sur C_1 . Si la configuration est (R,S) les gênes stériques entre l'aryle et le méthyle situés du même côté par rapport au pont époxydique maintiennent le noyau benzénique dans une position gauche qui empêche la stabilisation de la charge positive sur C_1 (I2, I3, I6).

Ces considérations rendent compte de l'influence de la configuration des aryl-1 époxy-1,2 propanes sur la régiosélectivité des réductions : l'attaque benzylique est facilitée par la conjugaison pour

les composés (R,R) 1 et 3. Nous avons noté que la vitesse de l'attaque benzylique est plus grande pour l'époxyde 3 que pour 1 ; cela est en accord avec le fait que le pouvoir conjugatif du groupement paratolyle soit plus grand que celui du phényle (I7 a). La même constatation est possible avec les époxydes 1 et 5.

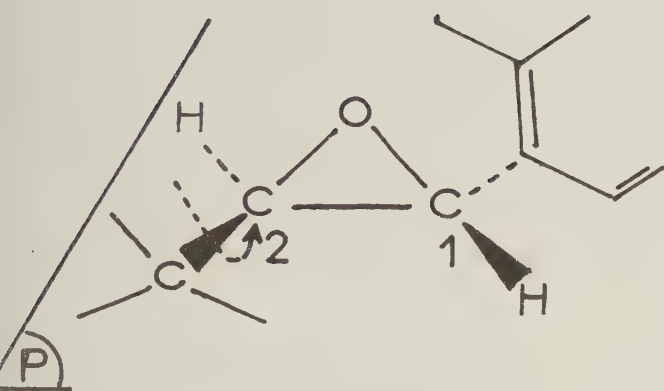
L'effet conjugatif du phényle est probablement à l'origine du pourcentage relativement élevé d'attaque benzylique sur le phényl-I époxy-I,2 cyclopentane 13. On n'observe pas d'attaque benzylique sur le phényl-I époxy-I,2 cyclohexane 10. La différence de comportement entre les composés 10 et 13 a été expliquée (II) en admettant que la délocalisation électronique provoquée par l'ion Lithium est plus forte sur le second que sur le premier.

3°/ facteurs stériques :

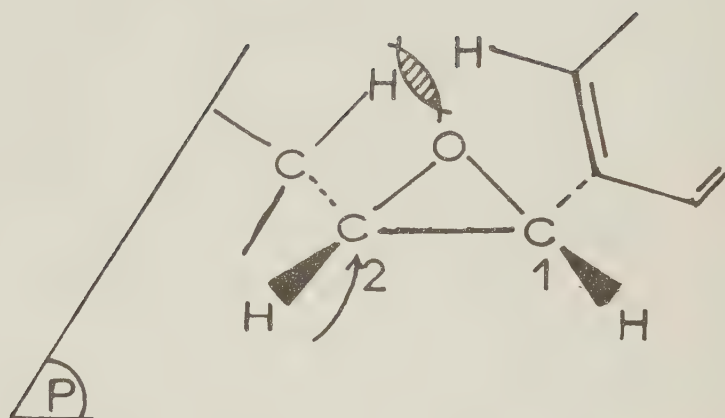
Le fait que les aryl-2 époxy-2,3 butanes et les époxy-I,2 cyclanes substitués subissent l'attaque exclusivement ou de façon très prépondérante sur le carbone le moins encombré montre que, sur ces composés, les facteurs stériques prennent le pas sur les facteurs conjugatifs lorsque ces derniers pourraient se manifester.

Les vitesses d'attaque aliphatique sont très voisines pour les quatre époxydes arylaliphatiques de configuration (R,R). On peut penser, d'après la figure I, (page I4), que le réducteur s'approche par l'arrière de la figure (flèche pointillée) sous le plan (P) perpendiculaire au plan ($C_2 - O - C_1$) ; la gêne stérique du méthyle lié au carbone C_2 se trouve minimisée ; il ne subsiste que les interactions à moyenne distance du groupement aryle qui sont les mêmes pour les quatre composés (R,R).

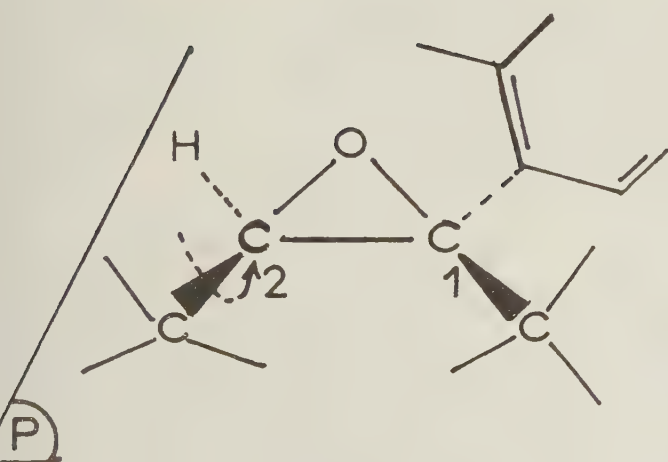
L'attaque aliphatique sur les aryl-2 époxy-2,3 butanes est plus rapide pour les composés (R,S) 6 et 8 que pour leurs diastéréoisomères respectifs 5 et 7. Cela résulte vraisemblablement du fait que, comme le montre la figure, l'approche du réducteur du côté de l'hydrogène est moins ralentie pour les époxydes (R,S) que pour les composés (R,R) ; dans le



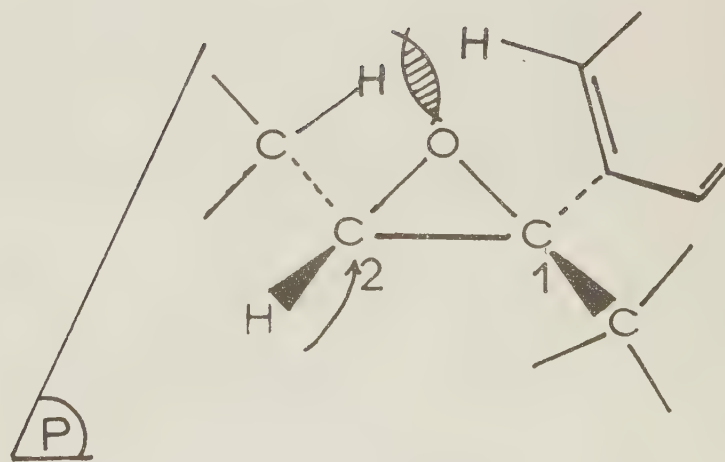
1 et 3
(R,R)



2 et 4
(R,S)



5 et 7
(R,R)



6 et 8
(R,S)

FIGURE I

premier cas le réducteur subit l'interaction à moyenne distance du méthyle alors que, dans le deuxième cas, il rencontrerait une gêne plus grande due au groupement phényle.

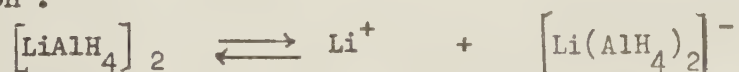
Avec les époxy-1,2 cyclanes, l'introduction d'un substituant phényle ou cyclohexyle diminue la vitesse de réduction d'un facteur 10 à 40. Il faut remarquer ici que l'encombrement "efficace" d'un substituant donné ne dépend pas uniquement de son volume intrinsèque mais aussi de la géométrie du reste de la molécule : en série cyclohexanique le groupement cyclohexyle apporte une décélération quatre fois plus grande que le phényle alors que ces deux groupements provoquent sensiblement le même ralentissement en série cyclopentanique. Nous reviendrons sur ce point après l'étude des réductions des époxy-1,2 cyclanes dans un autre solvant et avec le L. Sélectride.

II - REDUCTIONS PAR LiAlH_4 DANS LE TETRAHYDROFURANNE

Les pourcentages relatifs d'attaque sur les deux centres réactionnels et les constantes de vitesse figurent dans le tableau II.

Le pourcentage d'attaque benzylique est plus faible dans le THF que dans l'éther et la vitesse de cette attaque y est plus petite.

On admet (19,20) que LiAlH_4 dans l'éther, aux concentrations comprises entre 0,08 M et 0,2 M est un dimère donnant lieu à l'équilibre de dissociation :



ASHBY a montré (21) que, dans le THF, ce réducteur est sous forme de monomère dissocié en paire d'ions "séparés par le solvant". On a montré aussi que sa conductivité est plus forte dans le THF que dans l'éther (22,23) ce qui indiquerait qu'il est plus dissocié dans le premier solvant. Il semble donc que l'espèce réductrice soit plus volumineuse dans l'éther que dans le THF. S'il intervenait uniquement des facteurs stériques c'est dans le deuxième solvant que la réduction d'un époxyde donné serait la

TABLEAU II

Réduction des époxydes par LiAlH_4 dans le THF.

Les conditions expérimentales sont les mêmes que celles du tableau I.

Les constantes de vitesse sont exprimées en $10^{-2} \text{ l.mole}^{-1}.\text{mn}^{-1}$

Epoxyde	Vitesse globale	Attaque aliphatique		Attaque benzylique	
		%	vitesse	%	vitesse
<u>I</u>	14,1	10	1,4	90	12,7
<u>2</u>	11,5	96	11	4	0,5
<u>3</u>	20,5	5	1	95	19,5
<u>4</u>	14,3	98	14	2	0,3
<u>5</u>	1,66	99	1,64	1	0,02
<u>6</u>	8,45	100	8,45	0	
<u>7</u>	1,61	97	1,56	3	0,05
<u>8</u>	10,9	100	10,9	0	
<u>9</u>	154	100	154		
<u>10</u>	13,3	100	13,3	0	
<u>11</u>	3,99	100	3,99	0	
<u>12</u>	6,15	100	6,15	0	
<u>13</u>	0,57	89	0,51	11	0,06
<u>14</u>	0,67	100	0,67	0	

plus rapide or on observe le contraire. Il faut alors admettre que, dans le THF, l'ion Li^+ est plus solvaté que dans l'éther en raison de la basicité plus grande du premier solvant (I7 b). Il devient alors moins apte à jouer son rôle électrophile et l'attaque benzylique est moins facile donc plus lente que dans l'éther (résultats des tableaux I et II).

III - REDUCTIONS PAR LE L. SELECTRIDE DANS LE TETRAHYDROFURANNE.

Les résultats concernant ces réductions figurent dans le tableau II bis.

La régiosélectivité des réductions des aryl-I époxy-I,2 propanes par le L. Sélectride est à peu près la même que celle des réductions par LiAlH_4 dans le même solvant. Cela semble indiquer que le L. Sélectride est dissocié dans le THF ; l'ion Lithium jouerait son rôle électrophile comme dans les réductions par LiAlH_4 .

En ce qui concerne les constantes de vitesse nous observons qu'avec les époxydes relativement peu encombrés comme les aryl-I époxy-I,2 propanes et les époxy-I,2 cyclanes 9 et 12, le L. Sélectride réagit plus rapidement que LiAlH_4 . On en conclut que le L. Sélectride a un fort pouvoir nucléophile. Avec les systèmes encombrés au contraire la réaction est beaucoup plus lente lorsqu'on utilise le L. Sélectride ; cela paraît normal car l'anion tri(butyl-2)hydroborate est plus volumineux que l'anion tétrahydroaluminate (24) donc plus sensible aux gênes stériques.

IV - REDUCTIONS PAR LiBH_4

Nous avons saisi l'opportunité de connaître des vitesses de réaction avec LiAlH_4 et le L. Sélectride pour comparer ces réactifs à LiBH_4 , très couramment utilisé comme réducteur. Les réductions du phényl-I époxy-I,2 propane 1 et du paratolyl-2 époxy-2,3 butane 7 par LiBH_4 dans l'éther éthylique se révèlent au moins cent fois plus lentes qu'avec LiAlH_4 . A cause de la très longue durée des réductions par LiBH_4 cette étude n'a

TABLEAU II bis

Réductions des époxydes par le L. Sélectride dans le THF.

Les conditions expérimentales sont les mêmes que celles du tableau I.

Les constantes de vitesse sont exprimées en $10^{-2} \text{ l.mole}^{-1} \cdot \text{mn}^{-1}$

Epoxyde	Vitesse globale	Attaque aliphatique		Attaque benzylique	
		%	vitesse	%	vitesse
<u>I</u>	18,4	5	0,9	95	17,5
<u>2</u>	18,4	95	17,5	5	0,9
<u>3</u>	35	3,5	1,2	96,5	33,8
<u>4</u>	29	96,5	28	3,5	I
<u>5</u>	0,26	99,5	0,26	0,5	
<u>6</u>	3,08	100	3,08	0	
<u>7</u>	0,24	99,5	0,24	0,5	
<u>8</u>	1,56	100	1,56	0	
<u>9</u>	392	100	392		
<u>10</u>	0,28	100	0,28	0	
<u>11</u>	0,04	100	0,04	0	
<u>12</u>	138	100	138		
<u>13</u>	0,60	98	0,59	2	0,008
<u>14</u>	0,68	100	0,68	0	

pas été poursuivie mais il apparaît que LiBH_4 est un réducteur moins actif que LiAlH_4 .

L'époxyde 7 subit 40 % d'attaque benzylique avec LiBH_4 au lieu de 16 % avec LiAlH_4 (tableau I). Cette différence de régiosélectivité doit être attribuée à la taille plus faible de LiBH_4 (7) qui facilite l'approche sur le carbone le plus substitué, et non à un effet de l'ion Li^+ car LiBH_4 est moins dissocié que LiAlH_4 (21).

V - ETUDE DES FACTEURS STERIQUES EN SERIE CYCLANIQUE

Nous avons signalé plus haut (paragraphe I - C - 3) que l'influence d'un substituant donné : phényle ou cyclohexyle, sur la vitesse de réaction n'est pas la même selon que ce substituant est lié à un système cyclohexanique ou à un système cyclopentanique. Les données que nous venons de dégager sur le comportement de LiAlH_4 et du L. Sélectride vont permettre une discussion plus détaillée des facteurs stériques dans les réductions des époxy-1,2 cyclanes.

A - Influence du substituant :

Cette influence est résumée par le tableau III (page suivante).

On note en premier lieu, sur les deux systèmes (C_6) et (C_5) que, pour un substituant donné, le ralentissement apporté par ce dernier est d'autant plus important que le volume du réducteur augmente (lignes horizontales du tableau). En second lieu, pour un réducteur donné, la décélération est plus accentuée avec le substituant le plus volumineux en série cyclohexanique, tandis qu'en série cyclopentanique les substituants phényle et cyclohexyle provoquent sensiblement le même ralentissement (colonnes du tableau).

TABLEAU III

Ralentissement apporté par le substituant R sur la vitesse de réduction des époxy-1,2 cyclanes : valeurs du rapport k_H/k_R déduites des tableaux I et II (*).

Réducteur Solvant		$LiAlH_4$ THF	$LiAlH_4$ Ether	L. Sélectride THF
Epoxyde	R			
<u>I0</u>	ϕ (**)	5,8	I6	700
<u>II</u>	C_6H_{11}	I9,2	4I	4500
<u>I3</u>	ϕ (**)	6,05	IC,7	II7
<u>I4</u>	C_6H_{11}	4,55	IO,3	IOO

(*) La constante de vitesse de référence k_H est la moitié de celle mesurée pour les époxydes non substitués.

(**) k_R est la constante de vitesse d'attaque aliphatique.

B - Influence du cycle :

La différence de comportement entre les deux systèmes cycliques est illustrée, dans le tableau IV (page I9), par la variation du rapport des constantes de vitesse de réduction aliphatique k_6/k_5 de l'époxy-1,2 cyclohexane à l'époxy-1,2 cyclopentane portant le même substituant.

Pour un substituant donné k_6/k_5 diminue quand la taille du réducteur augmente et devient même inférieur à l'unité dans les réductions, par le L. Sélectride, des époxy-1,2 cyclanes substitués. Pour un réducteur donné ce rapport diminue lorsque s'accroît le volume du substituant.

TABLEAU IV

Valeurs du rapport k_6/k_5 de la constante de vitesse de réduction de l'époxyde cyclohexanique à celle de l'époxyde cyclopentanique portant le même substituant.

Réducteur Solvant	LiAlH ₄ THF	LiAlH ₄ Ether	L. Sélectride THF
Substituant			
H	25	26	2,8
φ (≡)	26	18	0,47
C ₆ H ₁₁	5,9	4,7	0,06

(≡) k_5 est la constante de vitesse d'attaque aliphatique sur l'époxyde I3.

Q - Interprétation :

Nous essaierons d'interpréter les différences de réactivité entre les deux systèmes cycliques à l'aide de paramètres thermodynamiques. Il aurait été utile de déterminer, pour chaque réaction, $\Delta H^\ddagger$ et $\Delta S^\ddagger$. Cela obligeait à travailler dans un intervalle de température d'une vingtaine de degrés mais certaines réactions auraient dû être suivies pendant plusieurs jours avec le risque de dégradation de l'hydruure. De plus les résultats resteraient discutables car la vitesse de réduction est fonction de l'état de dissociation du réducteur, qui varie avec la température.

Nous avons envisagé l'approche semi-empirique suivante : dans chaque réduction d'époxyde cyclanique, l'énergie libre d'activation peut se décomposer, à une température donnée, en trois paramètres :

$$\Delta G^\ddagger = L + D + N$$

avec :

- L fonction des énergies des liaisons créées ou rompues
- D fonction des tensions du cycle
- N fonction des gênes stériques rencontrées dans l'approche du réducteur.

En affectant les indices 5 et 6 respectivement aux époxydes cyclopentaniques et cyclohexaniques et en comparant, dans les mêmes conditions standard de température, de solvant et de réducteur, les constantes de vitesse k_5 et k_6 on peut écrire, à un facteur près :

$$\log \frac{k_6}{k_5} = \Delta G_5^\ddagger - \Delta G_6^\ddagger = (L_5 - L_6) + (D_5 - D_6) + (N_5 - N_6) \quad [I]$$

On sait que la tension dans le cycle (C_5) est toujours supérieure à celle du cycle (C_6) donc :

$$D_5 - D_6 > 0 \quad [2]$$

Si l'on admet que ($L_5 - L_6$) est faible devant les termes ($D_5 - D_6$) et ($N_5 - N_6$), on peut écrire :

$$\log \frac{k_6}{k_5} \simeq (D_5 - D_6) + (N_5 - N_6) \quad [3]$$

En examinant les conformations des époxy-I,2 cyclanes d'après les données de la littérature (25, 26, 27), la figure 2 montre que, pour un réducteur déterminé, les gênes stériques dépendent du substituant et des liaisons C - H situées au dessous du plan (Q) passant par les carbones C_1 C_2 C_3 .

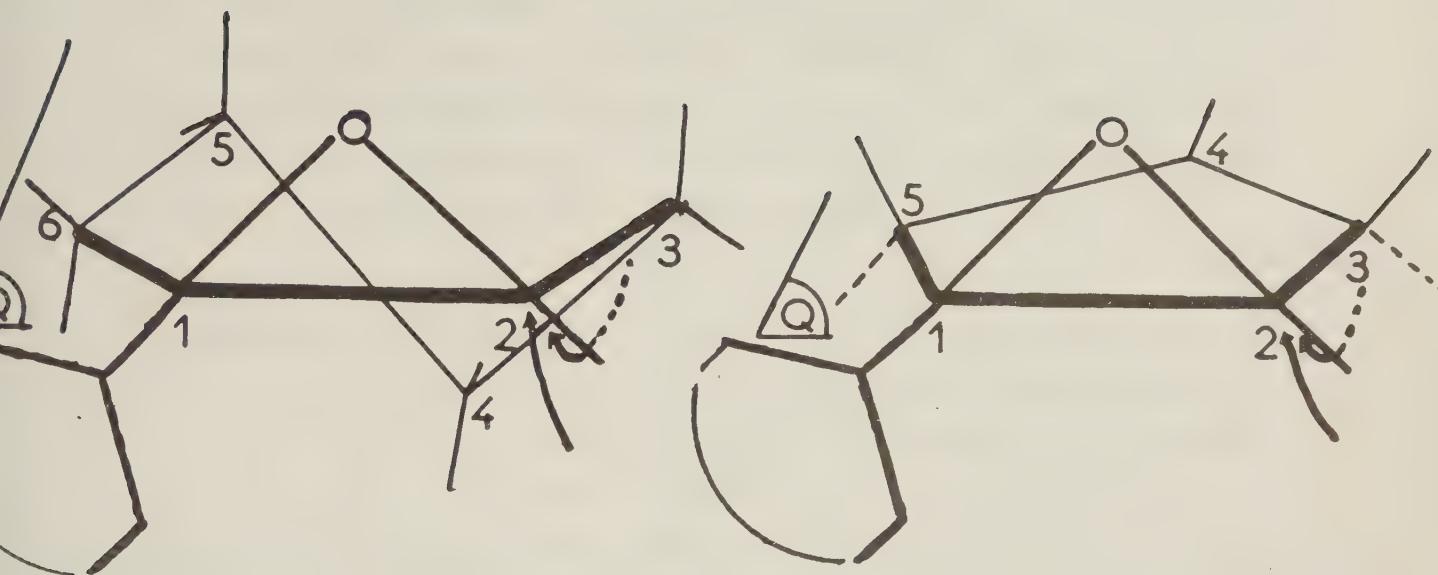


FIGURE 2

Si l'on désigne par H les gênes des liaisons C - H situées au dessous du plan (Q) et par S les gênes du substituant on peut écrire, pour un réducteur donné :

$$N = H + S \quad [4]$$

ce qui conduit à :

$$N_5 - N_6 = (H_5 - H_6) + (S_5 - S_6) \quad [5]$$

Ainsi l'expression [3] peut se mettre sous la forme :

$$\log \frac{k_6}{k_5} = (D_5 - D_6) + (H_5 - H_6) + (S_5 - S_6) \quad [6]$$

On pourrait penser que les gênes des substituants sont indépendantes du cycle mais le réducteur a un comportement sélectif vis-à-vis des interactions H et S. L'approche du réducteur sous le plan (Q) de la figure 2 se fera plutôt vers l'avant de la figure (flèche grasse) si

$S < H$ ou plutôt vers l'arrière (flèche pointillée) si $S > H$ mais toujours de façon que la somme des gênes stériques $S + H$ soit minimale. Pour les époxy-I,2 cyclohexanes les liaisons $C_4 - H$ et $C_6 - H$ au dessous du plan (Q) sont axiales ; la liaison $C_3 - H$ fait, avec ce plan, un angle de 125° . Pour les époxy-I,2 cyclopentanes toutes les liaisons font un angle voisin de 120° avec (Q) de sorte que la gêne stérique à l'approche du réducteur est plus grande pour les époxy-I,2 cyclohexanes que pour les époxy-I,2 cyclopentanes :

$$H_5 - H_6 < 0 \quad (*) \quad [7]$$

L'expression [6] apparaît alors comme la somme de trois termes :

$(D_5 - D_6)$ toujours positif mais varie sans doute peu
quels que soient le réducteur et le solvant.

$(H_5 - H_6)$ toujours négatif

$(S_5 - S_6)$ dont le signe dépend de l'ensemble des interactions $H + S$ avec le réducteur.

Lorsque l'époxy-I,2 cyclane n'est pas substitué, le réducteur arrive par l'avant de la figure, alors les gênes H_5 et H_6 sont faibles et le rapport k_6/k_5 est grand car il traduit essentiellement les différences des forces de tension des cycles (C_5) et (C_6). Si l'on introduit un substituant volumineux sur le carbone C_1 , l'approche a lieu par l'arrière de la figure ce qui minimise les interactions du type S mais augmente les gênes du type H donc la valeur absolue de la différence $(H_5 - H_6)$ alors le rapport k_6/k_5 diminue (colonnes du tableau IV).

Puisque $H_5 < H_6$ l'approche du réducteur est plus orientée vers l'arrière pour les époxy-I,2 cyclanes I3 et I4 que pour leurs homologues I0 et II. Sur les premiers les gênes du type S deviennent ainsi très faibles d'où leurs vitesses de réduction très voisines malgré la différence d'encombrement intrinsèque des substituants. Sur les époxy-I,2 cyclohexanes

(*) Nous n'envisageons ici que les vitesses d'attaque aliphatique car seul le phényl-I époxy-I,2 cyclopentane subit partiellement une attaque benzylique. Mais les gênes des liaisons $C-H$ concernent aussi cette approche sur le carbone C_1 et même si l'effet conjugatif du phényle est identique pour les époxydes I0 et I3, l'attaque benzylique est beaucoup plus gênée dans le premier cas puisque $H_6 > H_5$

substitués les interactions des liaisons C - H ~~en~~ dessous du plan (Q) sont importantes. Pour cette raison le réducteur s'approcherait plutôt par le côté droit de la figure mais la contribution des gênes du type S demeurerait appréciable et ce d'autant plus que le substituant est plus volumineux. On comprendrait ainsi que le cyclohexyl-I époxy-I,2 cyclohexane II ait une vitesse de réduction plus faible que celle de l'époxyde IO.

Ces considérations expliquent encore que le rapport k_6/k_5 soit toujours plus grand dans les réductions par LiAlH_4 que par le L. Sélectride (lignes horizontales du tableau IV). Avec ce dernier, plus volumineux, les liaisons C - H en dessous du plan (Q) gênent l'approche du réducteur, alors la différence ($H_5 - H_6$) est la plus grande en valeur absolue ce qui diminue le rapport k_6/k_5 . On note même que les réductions par le L. Sélectride des époxy-I,2 cyclohexanes substitués sont plus lentes que celles de leurs homologues cyclopentaniques.

CHAPITRE II

TRANSPOSITIONS D'EPOXYDES EN PRESENCE DE CHLORURE D'ALUMINIUM
ET DE CHLORURE DE ZINC ANHYDRES DANS L'ETHER ETHYLIQUE.

I - PRODUITS FORMES DANS LES TRANSPOSITIONS PAR AlCl_3 ET ZnCl_2

- A - Mécanisme des transpositions
- B - Epoxydes arylaliphatiques
- C - Epoxy-1,2 cyclanes substitués

II - ETUDE CINETIQUE DES TRANSPOSITIONS PAR ZnCl_2

- A - Ordres de la réaction par rapport à l'époxyde et au chlorure de zinc.
- B - Influence de la configuration ; facteurs conjugatifs.
- C - Influence du degré de substitution sur le carbone arylique.
- D - Influence de la nature du cycle et de la taille des substituants.

CHAPITRE II : TRANSPOSITIONS D'EPOXYDES EN PRESENCE DE CHLORURE D'ALUMINIUM ET DE CHLORURE DE ZINC ANHYDRES DANS L'ETHER ETHYLIQUE.

Nous avons vu dans le premier chapitre que la régiosélectivité et la vitesse des réductions par LiAlH_4 dépendent, pour une large part, des effets conjugatifs des substituants et que ces effets se manifestent grâce à la délocalisation de la liaison C - O provoquée par l'ion Lithium. Pour vérifier les hypothèses sur le rôle des agents électrophiles en général il nous a semblé intéressant d'étudier, sur la même série d'époxydes, les transpositions en présence d'acides de LEWIS plus forts que l'ion Lithium.

Certains auteurs ont choisi, pour des études semblables, le trifluorure de bore (28,29,30) ; des essais préliminaires nous ont fait écarter ce réactif en raison de l'importance des réactions secondaires qui conduisent à des produits de condensation non recherchés et difficilement identifiables. L'emploi de AlCl_3 et de ZnCl_2 permet à la fois de comparer la force des acides de LEWIS d'après la vitesse de réaction et de dégager l'importance des facteurs, structuraux et électroniques, qui conditionnent la réactivité des agents électrophiles sur les époxydes.

I - PRODUITS FORMES DANS LES TRANSPOSITIONS PAR AlCl_3 ET ZnCl_2

Avant de commenter les pourcentages relatifs de produits carbonylés indiqués dans les tableaux V et V bis nous ferons trois remarques préliminaires :

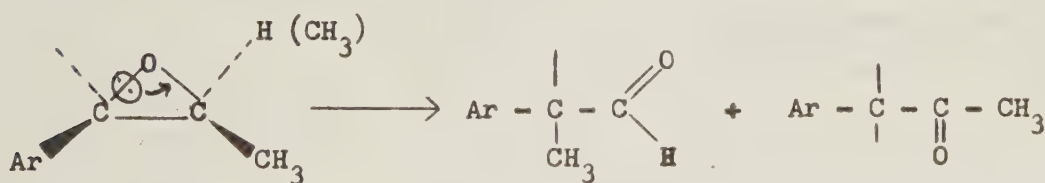
1°/ Avec AlCl_3 la réaction est trop rapide pour être suivie cinétiquement, tandis que, dans les mêmes conditions de température et de concentration, les vitesses de réaction avec ZnCl_2 sont mesurables.

2°/ Aussi bien en présence de AlCl_3 que de ZnCl_2 les époxy-1,2 cyclanes non substitués 9 et 12 ne donnent que des produits de condensation non identifiés dont les temps de rétention en CPV sont très supérieurs à ceux de la cyclohexanone et de la cyclopentanone.

3°/ Pour les époxydes autres que 9 et 12 les produits de condensation sont négligeables dans les réactions avec ZnCl_2 . Avec AlCl_3 leur proportion dépend de l'époxyde mais elle ne dépasse jamais 20 %. La formation partielle de produits de condensation a été également observée avec les acides de LEWIS forts comme AlHCl_2 et BF_3 (27,30,31)

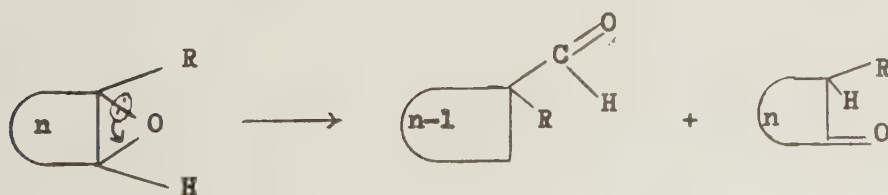
A - Mécanisme des transpositions par AlCl_3 et ZnCl_2 .

Les aryl-1 époxy-1,2 propanes subissent l'ouverture du pont époxydique exclusivement du côté du carbone portant le groupement aryle. Pour les autres époxydes cette ouverture a lieu uniquement du côté du carbone le plus substitué. Selon l'époxyde et l'acide de LEWIS la transposition peut conduire à l'aldéhyde A et à la cétone C selon le schéma :



A

C



A

C

La formation des produits carbonylés a été envisagée pour certains époxydes selon un mécanisme concerté (31,32,33). Cependant la géométrie de l'époxyde rend difficilement concevable l'ouverture du pont et la migration simultanée de l'hydrogène ou d'un radical car les axes de la liaison détruite et de la liaison migrante ont des directions trop différentes.

Nous croyons plus probable, aussi bien pour les époxydes arylaliphatiques que pour les époxy-1,2 cyclanes, la formation d'un carbocation résultant de l'ouverture de l'époxyde (31) suivie d'une migration de H, de CH_3 ou d'une liaison du cycle. Cette migration est rendue possible après un changement de conformation du Carbocation. Un mécanisme analogue a été envisagé lors des réactions avec AlHCl_2 qui est un électrophile puissant (II, I6, 34, 35).

B - Epoxydes arylaliphatiques :

Les résultats du tableau V (page 28) suggèrent les deux remarques suivantes :

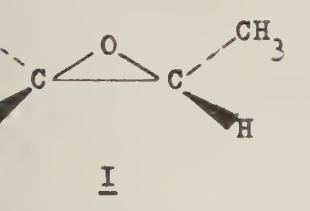
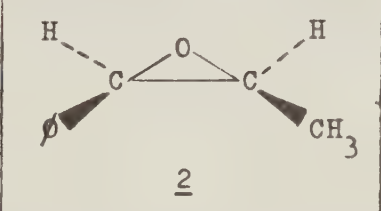
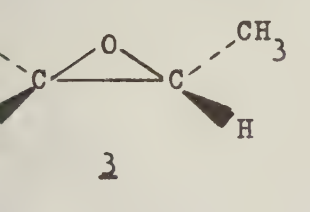
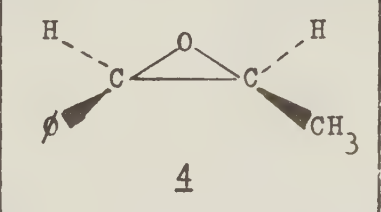
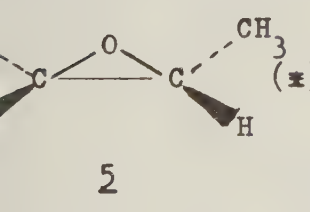
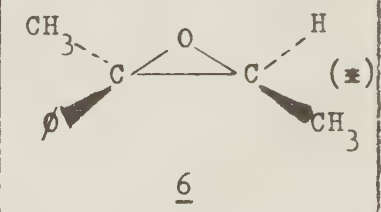
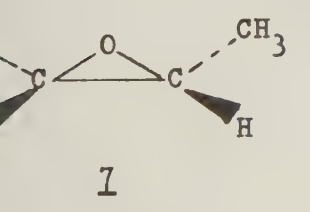
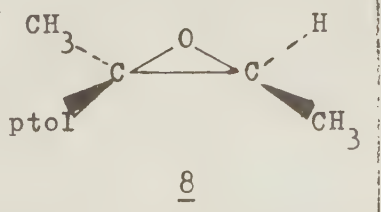
- la transposition des époxydes arylaliphatiques donne exclusivement la cétone, par migration d'hydrogène, lorsque l'acide de LEWIS est ZnCl_2 . Avec AlCl_3 on observe de faibles proportions d'aldéhyde résultant de la migration du méthyle.

- les proportions d'aldéhyde obtenues avec AlCl_3 sont généralement plus importantes à partir des composés (R,R) qu'à partir de leurs diastéréoisomères (R,S)

Dans les réactions de transposition la migration de l'hydrogène paraît plus facile que celle de CH_3 (5). On peut alors penser que la migration du méthyle nécessite une durée de vie du carbocation assez longue. Cette durée de vie est probablement liée à la stabilité de la liaison O - métal. La différence de réactivité entre AlCl_3 et ZnCl_2 vis-à-vis des époxydes montre que le premier composé est un acide de LEWIS plus fort que le second ; la liaison O - Al doit alors être plus stable que la liaison

Pourcentages relatifs des produits carbonylés obtenus en transposant les époxydes arylaliphatiques par ZnCl_2 et AlCl_3 dans l'éther éthylique à 20 °C.

Les concentrations initiales en époxyde et en acide de LEWIS sont de 0,1 mole/litre.

Configuration (R,R)				Configuration (R,S)			
Epoxyde	Pro- duit	ZnCl_2	AlCl_3	Epoxyde	Pro- duit	ZnCl_2	AlCl_3
 I	A C	0 100	4 96	 2	A C	0 100	0 100
 3	A C	0 100	0 100	 4	A C	0 100	0 100
 5	A C	0 100	16 84	 6	A C	0 100	9 91
 7	A C	0 100	8 92	 8	A C	0 100	4 96

(*) résultats obtenus au reflux de l'éther et rapportés dans une publication précédente (16)

O-Zn. L'ensemble de ces considérations permet de comprendre le fait que la migration de CH_3 et donc la formation d'aldéhyde se produisent plus facilement avec AlCl_3 qu'avec ZnCl_2 .

La différence de comportement entre les composés (R,R) et leurs diastéréoisomères semble pouvoir s'expliquer de la façon suivante :

A partir du carbocation, les rotations permettant les migrations sont contrôlées non seulement par les répulsions $\text{Ar} \longleftrightarrow \text{CH}_3$ entre les substituants des carbones voisins (16) mais aussi, comme cela a été démontré (30) dans les transpositions avec BF_3 , par les interactions entre le complexe O - métal et le groupement le plus volumineux. Si l'on considère la plus faible rotation ($\pm 60^\circ$) permettant la migration de CH_3 , la figure 3 montre que la configuration (R,S) est particulièrement défavorisée à cause des interactions $\text{Ar} \longleftrightarrow \text{O-M}$. Effectivement, comme nous l'avons remarqué, ce sont les composés (R,S) qui donnent le moins d'aldéhyde.

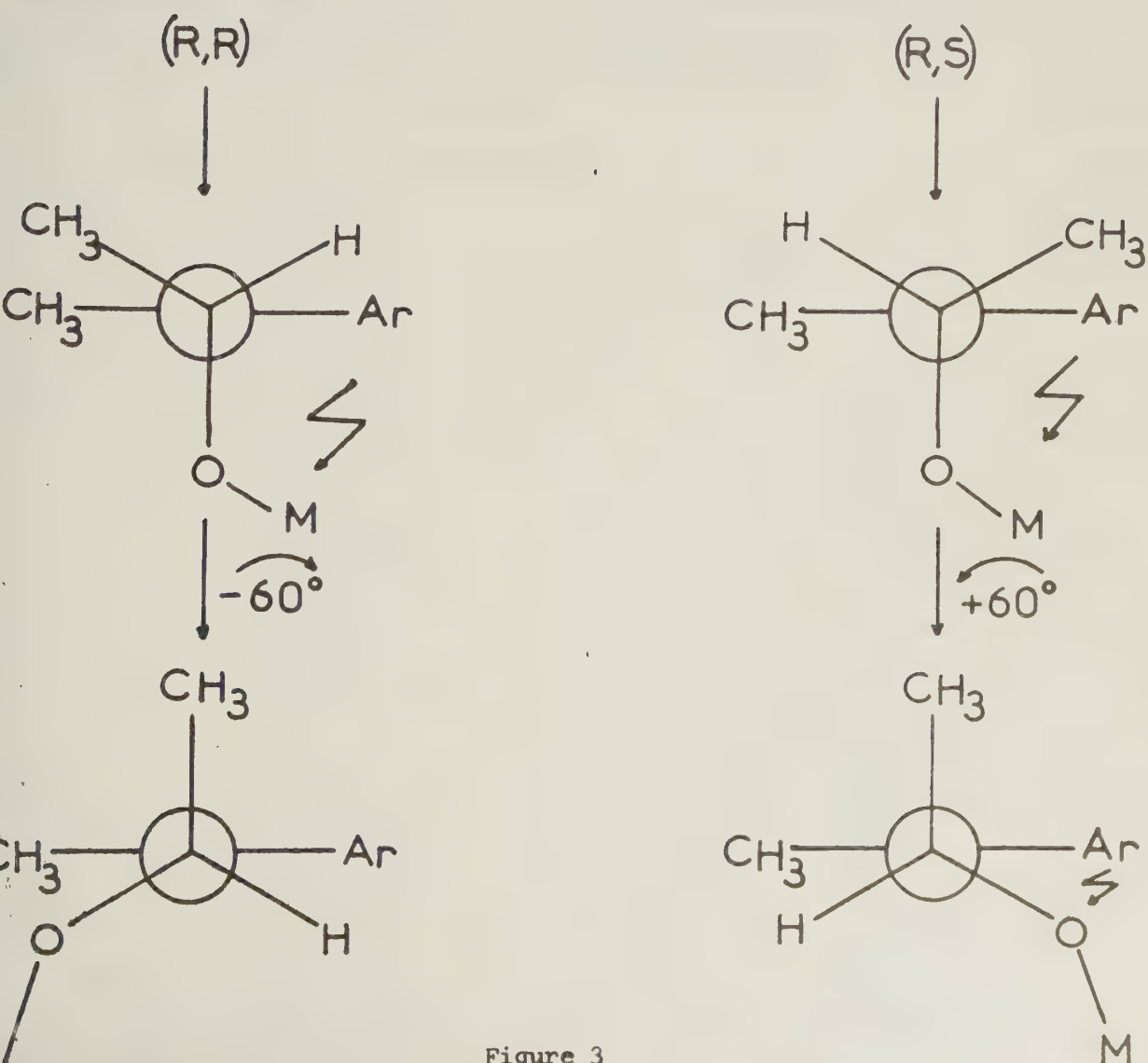


Figure 3

C - Epoxy-I,2 cyclanes substitués :

Les pourcentages des produits obtenus sont donnés dans le tableau V bis '

TABLEAU V bis

Pourcentages relatifs des produits carbonylés obtenus en transposant les époxy-I,2 cyclanes par ZnCl_2 et AlCl_3 anhydres dans l'éther éthylique à 20 °C.

Les conditions expérimentales sont les mêmes que celles du tableau V.

Epoxy-I,2 cyclohexanes	Pro- duit	ZnCl_2	AlCl_3	Epoxy-I,2 cyclopentanes	Pro- duit	ZnCl_2	AlCl_3
2		Produits de condensation		<u>12</u>		Produits de condensation	
<u>10</u>	A C	0 100	93 7	<u>13</u>	A C	0 100	0 100
<u>11</u>	A C	11 89	82 18	<u>14</u>	A C	0 100	0 100

Les époxydes I3 et I4 ne subissent que la transposition en cétone mais, compte tenu de la planéité de ce système cyclique et des grandes tensions internes du cyclobutane, on ne pouvait s'attendre à la formation d'aldéhyde par régression de cycle.

Les époxy-1,2 cyclohexanes substitués IO et II donnent principalement l'aldéhyde dans la transposition par AlCl_3 alors que la cétone est fortement majoritaire si le réactif est ZnCl_2 .

Nous pouvons admettre que l'importance du processus de régression de cycle est conditionnée, comme celle de la migration du méthyle des époxydes arylaliphatiques, par la durée de vie du carbocation, liée elle même à la stabilité de la liaison O - métal.

Comme le montre la figure 4 (page 32) le carbocation I C qui se forme après ouverture de l'époxyde IO ou II a une conformation demi-chaise et l'orientation de la liaison $\text{C}_2 - \text{H}$ est peu favorable à la migration de H. Si I C et la liaison O - métal sont stables, le carbocation peut prendre la conformation bateau 2C ou chaise 2'C qui sont favorables respectivement à la formation de cétone C et d'aldéhyde A ; mais les interactions du complexe $\text{O} - \text{M} \diagdown$ avec le substituant R sont moins importantes sur la conformation 2'C que sur 2C ; la contribution de 2'C et par conséquent la formation d'aldéhyde sont donc favorisées. Puisque la liaison O - Al est stable on interprète ainsi la formation importante d'aldéhyde en présence de chlorure d'aluminium.

On constate que l'époxyde II donne, avec ZnCl_2 , une proportion non négligeable d'aldéhyde (II %) alors que le phényl-1 époxy-1,2 cyclohexane IO en présence du même réactif se transpose uniquement en cétone. Le carbocation I C a une durée de vie plus courte qu'avec AlCl_3 ; si les gênes stériques ne sont pas très importantes entre le substituant R et le complexe $\text{O} - \text{M}$, le produit de transposition se forme à partir de 2 C, c'est le cas pour l'époxyde IO (R = phényle). Mais avec l'époxyde II les ~~gênes~~ gênes considérables entre le complexe $\text{O} - \text{ZnCl}_2$ très volumineux et le substituant cyclohexyle (plus encombrant que le phényle) obligent le carbocation à évoluer, pour une faible part car il est instable, vers la conformation 2'C qui conduit à l'aldéhyde.

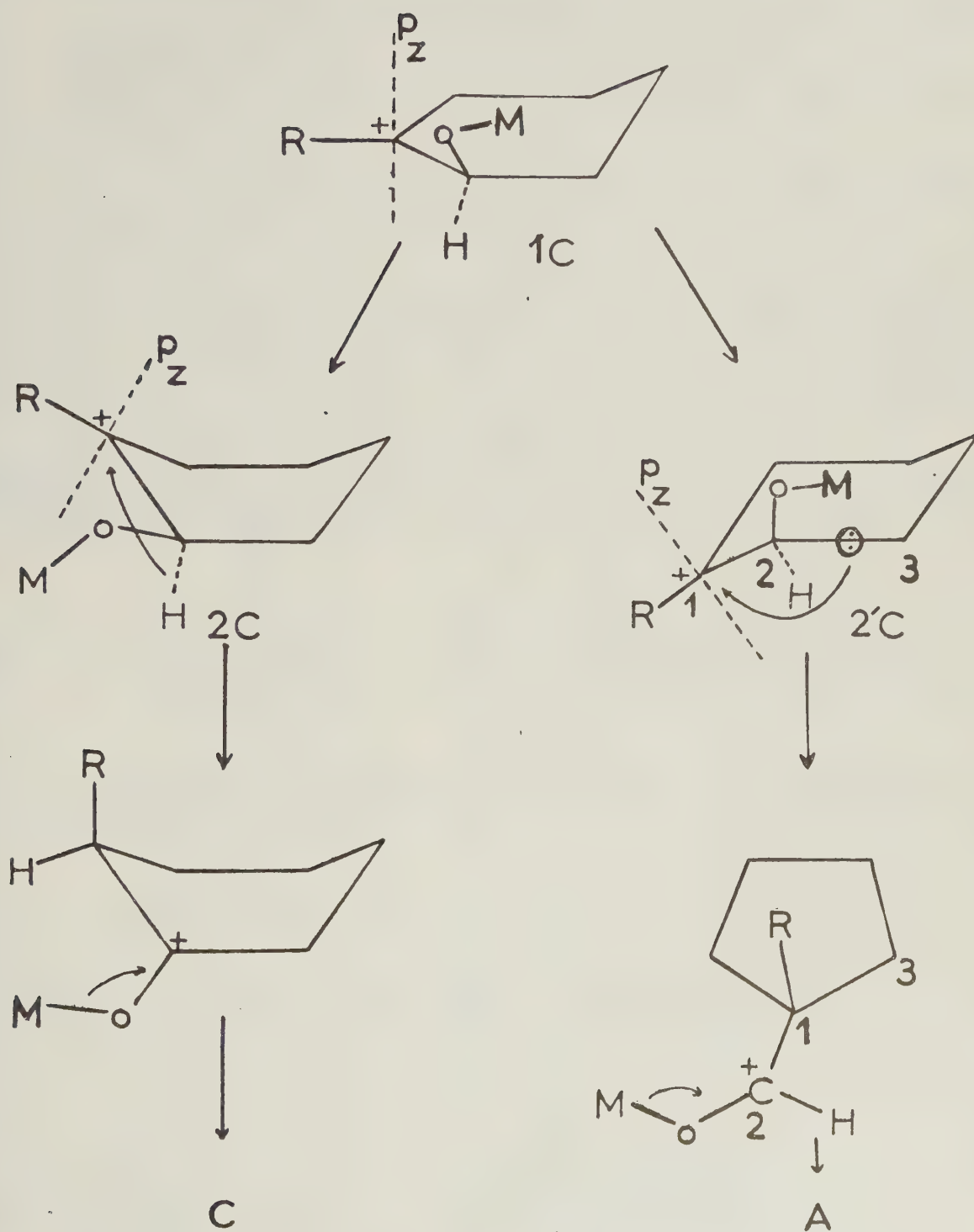


Figure 4

II - ETUDE CINETIQUE DES TRANSPOSITIONS PAR ZnCl_2

A - Ordre de la réaction par rapport à l'époxyde et au chlorure de zinc.

Pour chaque époxyde nous avons réalisé plusieurs cinétiques en faisant varier les concentrations initiales en chlorure de zinc et en époxyde. Avec les composés autres que les époxy-I,2 cyclanes 9 et 12 nous observons que :

- pour une concentration initiale donnée en ZnCl_2 le temps de demi-réaction est indépendant de la concentration initiale en époxyde.

- la vitesse expérimentale de transposition varie fortement avec la concentration initiale en ZnCl_2 mais dans toutes les réactions et tout au long de la cinétique cette vitesse obéit à la loi du premier ordre.

Ces résultats suggèrent que la transposition est catalysée par le chlorure de zinc selon le schéma :



$$K = \frac{[\text{époxyde}] [\text{ZnCl}_2]^n}{[\text{complexe}]} \quad \text{d'où} \quad [\text{complexe}] = \frac{[\text{époxyde}] [\text{ZnCl}_2]^n}{K}$$

$$-\frac{d[\text{époxyde}]}{dt} = -\frac{d[\text{complexe}]}{dt} = k_2 [\text{complexe}] = k_2 \frac{[\text{époxyde}] [\text{ZnCl}_2]^n}{K} \quad [I]$$

puisque expérimentalement :

$$-\frac{d[\text{époxyde}]}{dt} = k_{\text{exp}} [\text{époxyde}] \quad [2]$$

$$k_{\text{exp}} = \frac{k_2}{K} [\text{ZnCl}_2]^n = k [\text{ZnCl}_2]^n$$

$$\text{ou} \quad \log k_{\text{exp}} = \log k + n \log [\text{ZnCl}_2] \quad [3]$$

En déterminant la constante expérimentale de vitesse k_{exp} pour des

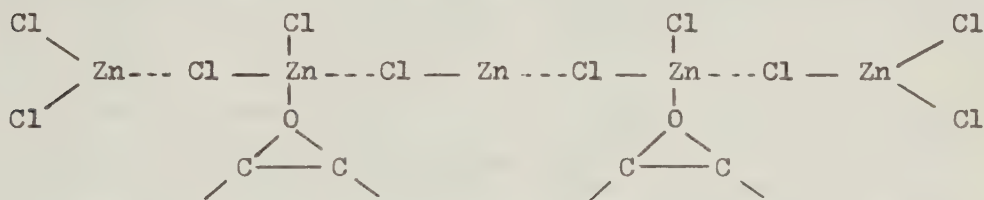
concentrations initiales en ZnCl_2 comprises entre $5 \cdot 10^{-2}$ et $2 \cdot 10^{-1}$ mole/litre nous avons noté, d'une part, que la variation de $\log k_{\text{exp}}$ en fonction de $\log [\text{ZnCl}_2]_0$ est représentée par une droite et, d'autre part, que la pente de cette droite, égale à n d'après l'expression [3], a pour valeur :

$$n = 2,5 \pm 0,1$$

pour tous les époxydes étudiés. La constante de vitesse de transposition k a donc pour expression :

$$k = k_{\text{exp}} / [\text{ZnCl}_2]_0^{2,5} \quad [4]$$

On peut alors envisager, lors de la coordination de ZnCl_2 à l'époxyde, la formation d'un complexe particulièrement volumineux qui serait du type :



Les constantes de vitesse, calculées d'après l'expression [4] sont données dans le tableau VI (page 35). Nous commenterons ces résultats en examinant successivement les influences de la configuration, du degré de substitution sur le carbone arylique, de la nature du cycle et de la taille des substituants.

B - Influence de la configuration ; facteurs conjuguatifs.

La transposition des composés (R,R) est beaucoup plus rapide que celle de leurs diastéréoisomères (R,S). De plus, pour une configuration donnée, la réactivité croît lorsqu'on remplace le phényle

Constantes de vitesse de transposition par ZnCl_2 dans l'éther éthylique à 20 °C. Les constantes sont exprimées en $\text{mn}^{-1} \cdot \text{mole}^{-2,5} \cdot \text{l}^{2,5}$

Epoxydes arylaliphatiques			
Configuration (R,R)		Configuration (R,S)	
Epoxyde	k	Epoxyde	k
<u>I</u>	I,20	<u>2</u>	0,097
<u>3</u>	7I,2	<u>4</u>	3,5
<u>5</u>	II,8	<u>6</u>	0,26
<u>7</u>	22I	<u>8</u>	I,4I
Epoxy-I,2 cyclanes			
Composés cyclohexaniques		Composés cyclopentaniques	
<u>10</u>	7,55	<u>13</u>	I7I
<u>11</u>	0,29	<u>14</u>	0,3

par le substituant paratolyle.

Nous admettrons que la formation des produits comporte une étape lente d'ouverture de l'époxyde, suivie d'une étape rapide de réarrangement.

L'influence de la configuration sur les vitesses de transposition peut être interprétée en considérant les facteurs conjuguatifs déjà invoqués dans le premier chapitre, à propos des réductions par LiAlH_4 : la planéité du système, pour les composés (R,R) permet la stabilisation de la charge partielle du carbone benzylique, alors que la conjugaison est inhibée si la configuration est (R,S) par suite des interactions de non liaison entre l'aryle et le méthyle situés du même côté par rapport au pont époxydique (I2,I3,I5,I6,46).

Comme dans les réductions nous retrouvons la différence de réactivité entre les époxydes phénylaliphatiques et les époxydes paratolylaliphatiques. Cette différence est due au fait que le pouvoir conjuguatif du groupement paratolyle est plus grand que celui du phényle (I7 a).

C - Influence du degré de substitution sur le carbone arylique.

Avec les composés (R,R), pour un substituant donné : phényle ou paratolyle, on observe que l'aryl-2 époxy-2,3 butane est plus réactif que l'époxy-1,2 propane.

L'introduction d'un groupement méthyle sur le carbone benzylique apporte sans doute une gêne stérique à la formation du complexe époxyde - ZnCl_2 mais, en contrepartie, le carbocation benzylique devient tertiaire donc plus stable. Ce dernier facteur explique l'accélération observée en passant des époxy-1,2 propanes aux époxy-2,3 butanes ayant le même substituant.

D - Influence de la nature du cycle et de la taille des substituants.

La réactivité du phényl-I époxy-I,2 cyclopentane I3 est très nettement supérieure à celle du phényl-I époxy-I,2 cyclohexane I0. Au contraire les deux cyclohexyl-I époxy-I,2 cyclohexanes II et I4 ont des vitesses de transposition très voisines.

La différence de réactivité entre les époxydes I0 et I3 peut résulter des variations de tensions internes au cours du passage de l'hybridation sp^3 à l'hybridation sp^2 . Ce changement est plus facile pour les systèmes cyclopentaniques que pour les systèmes cyclohexaniques (38).

Le même facteur existe pour les époxydes II et I4 mais il est masqué par l'importance des gênes stériques : l'acide de LEWIS s'approchant selon l'axe xx' (figure 5) rencontre les liaisons C - H situées au dessus du plan moyen du cycle du substituant et notamment la liaison axiale $C_1^i - H$.

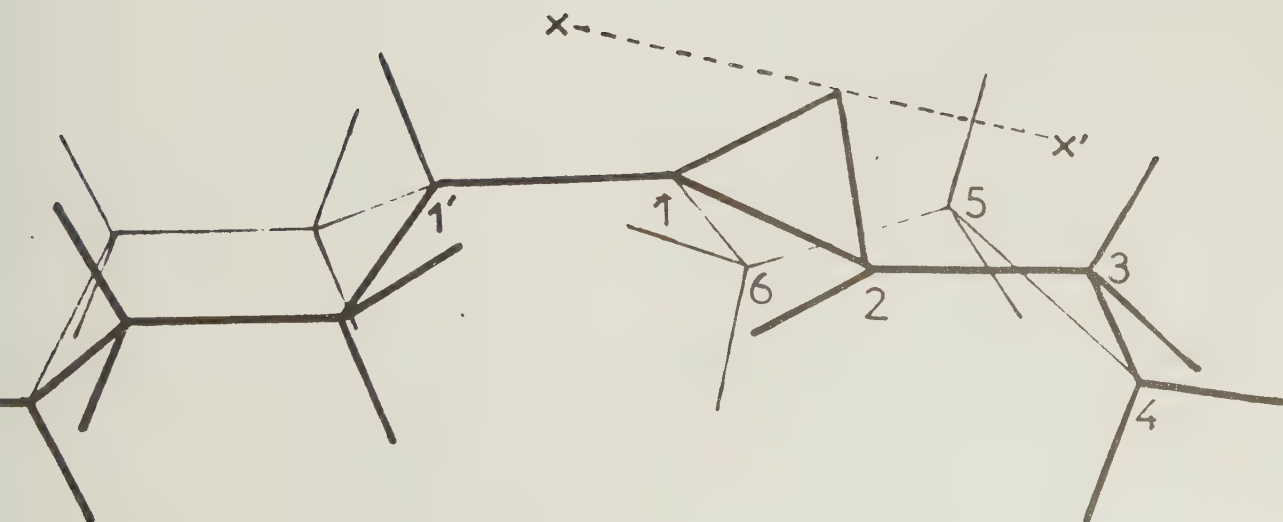


Figure 5

Le groupement phényle n'apporte pas de gêne considérable à l'approche de ZnCl_2 si le cycle aromatique est dans le plan des liaisons $\text{C}_1 - \phi$, $\text{C}_1 - \text{C}_2$; par contre, dans cette position, la stabilisation du carbocation benzylique formé au cours de l'ouverture de l'époxyde est maximale. On explique ainsi que les époxydes I0 et I3 portant le groupement phényle soient beaucoup plus réactifs que leurs homologues II et I4.

CHAPITRE III

REDUCTIONS PAR AlHCl_2 , AlH_3 ET LEURS HOMOLOGUES DEUTERIES, DANS L'ETHER ETHYLIQUE.

I - MECANISMES DE REDUCTION PAR LES AGENTS ELECTROPHILES.

II - REDUCTIONS PAR AlHCl_2 ET AlDCl_2

A - Aryl-I époxy-1,2 propanes

B - Aryl-2 époxy-2,3 butanes

C - Epoxy-1,2 cyclanes substitués

III - REDUCTIONS PAR AlH_3 ET AlD_3

A - Identification des mécanismes

B - Facteurs influençant la contribution des différents mécanismes

1°/ facteurs conjugatifs

2°/ effets inductifs

3°/ facteurs stériques

4°/ contribution du mécanisme de migration

CHAPITRE III : REDUCTIONS PAR AlHCl_2 , AlH_3 ET LEURS HOMOLOGUES DEUTERIÉS, DANS L'ETHER ETHYLIQUE.

Le premier chapitre a été consacré à l'action de réducteurs sur certains époxydes. Nous avons recherché, dans la deuxième série d'expériences, les facteurs qui conditionnent la réactivité des mêmes composés en présence d'agents électrophiles. Les "hydrures mixtes" AlHCl_2 et AlH_3 ont à la fois une action réductrice et un comportement électrophile. Il nous a donc semblé que les résultats obtenus précédemment pourraient être utilement confrontés avec ceux des réductions par AlHCl_2 et AlH_3 ou leurs homologues deutériés.

I - MECANISMES DE REDUCTION PAR LES AGENTS ELECTROPHILES

Depuis les travaux d'ELIEL et DELMONTE (I) sur les "hydrures mixtes" plusieurs études (II, I6, 34, 39) ont permis de préciser les divers mécanismes de réduction des époxydes par AlH_3 et AlHCl_2 . Ces mécanismes sont représentés sur les figures 6, 7, 8 (page 41).

Avec AlHCl_2 on admet jusqu'ici (II, I6, 39) que la réaction procède par une ouverture de l'époxyde, suivie d'un réarrangement comme cela est observé avec AlCl_3 , l'hydrogène (ou le deutérium pour AlDCl_2) se fixe ensuite sur le carbone lié à l'oxygène (figure 6). Ce mécanisme a été justifié parce que AlHCl_2 est un acide de LEWIS fort (35) et que, dans les réductions par AlDCl_2 , on a toujours trouvé, avec les époxydes étudiés dans la littérature, (I, II, I6, 34) l'alcool deutérié à 100 % en α du groupe OH.

Mécanisme M

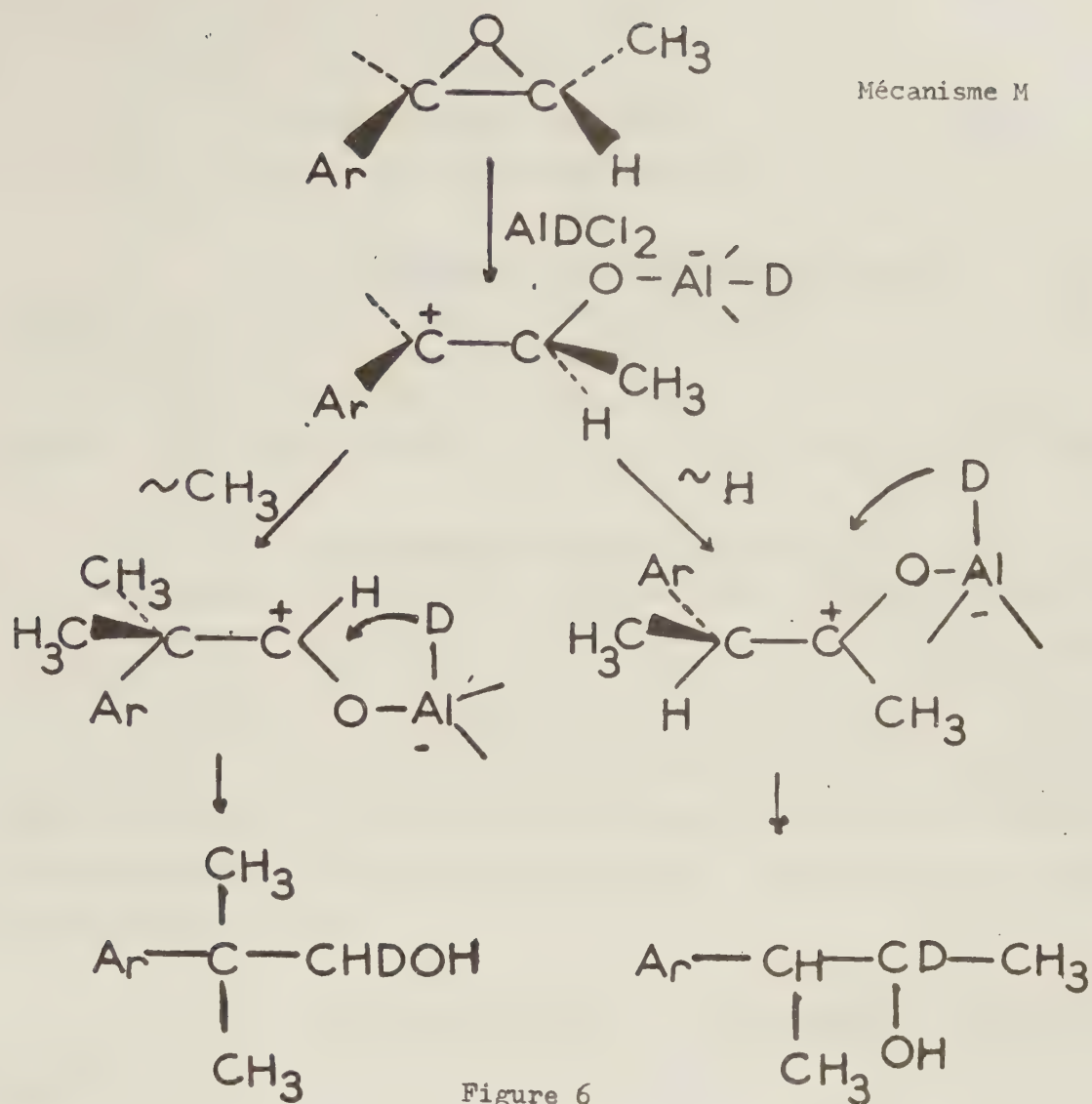


Figure 6

Mécanisme I

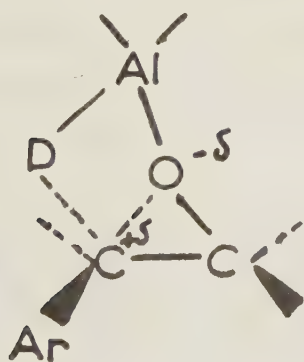


Figure 7

Mécanisme A ou B

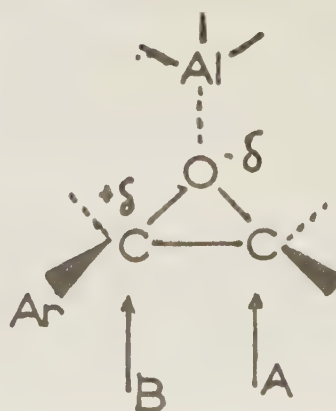


Figure 8

Les réductions par AlH_3 et AlD_3 ont été interprétées (II, I6, 39) à l'aide des trois mécanismes suivants :

- un mécanisme intramoléculaire I (fig 7) : la coordination d'une molécule de AlH_3 ou AlD_3 sur l'oxygène provoque une délocalisation partielle de la liaison $\text{C}_1 - \text{O}$. Il se crée une charge $+\delta$ sur le carbone C_1 et l'hydrogène du réducteur se fixe sur ce carbone, du même côté que le pont époxydique par rapport au plan moyen de la molécule (*).

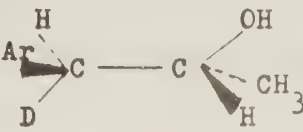
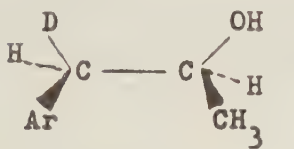
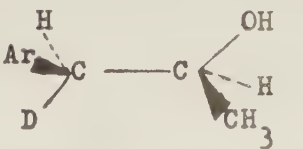
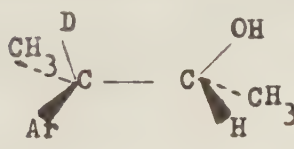
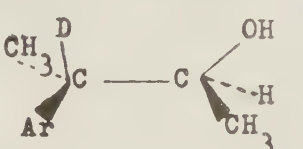
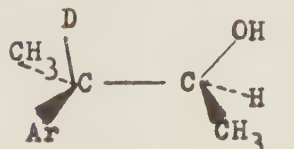
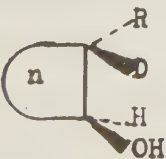
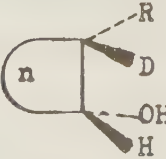
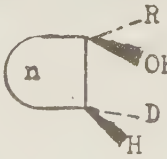
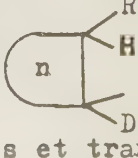
- un mécanisme intermoléculaire (A ou B) (fig 8) :
Après coordination de AlH_3 sur l'oxygène le complexe ainsi formé subit une attaque "en trans" d'une seconde molécule de AlH_3 sur l'un ou sur l'autre des deux carbones liés à l'oxygène. Nous désignerons par B l'attaque sur le carbone benzylique ou sur le carbone le plus substitué pour les composés II et I4 et par A l'attaque sur l'autre carbone qui est aliphatique. Remarquons^{que} ce mécanisme est analogue à celui rencontré dans les réductions par LiAlH_4 et $\text{LiB}(\text{Bu}-2)_3\text{H}$, le rôle électrophile de l'ion Lithium est ici joué par une molécule de AlH_3 .

- une ouverture suivie de réarrangement (mécanisme M) :
Il s'agit d'un processus analogue à celui qui a été décrit plus haut pour AlHCl_2 (fig 6). L'espèce qui provoque l'ouverture peut être du type $\text{AlH}_n(\text{OR})_{3-n}$, avec $n = 1$ ou 2 , plus électrophile que AlH_3 .

Avec les réducteurs deutériés, la configuration des alcools obtenus ainsi que la position du deutérium permettent l'identification du mécanisme de réaction. Les différentes possibilités, pour les époxydes que nous avons étudiés, sont résumées dans le tableau VII (page 43)

(*) ce mécanisme correspond à une cis addition alors que les réductions par LiAlH_4 résultent d'une attaque en trans conformément à la règle de BARTON (43).⁴ Mais la cis-addition a déjà été illustrée dans les réductions par AlD_3 (II, I6, 39) et dans certaines réactions d'addition sur les époxydes (44, 45, 46)

Configuration des produits obtenus dans les réductions par AlDCl_2 et AlD_3 selon le mécanisme.

Mécanisme oxydes	Intramoléculaire I	Intermoléculaire B A	Réarrangement M
Alcyl-1 oxy-1,2 propanes (R,R)	 Erythro	 Thréo	$\text{Ar} - \begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{C} \\ \\ \text{H} \end{array} - \text{CHDOH}$ ou $\text{Ar} - \begin{array}{c} \text{CH} \\ \\ \text{OH} \end{array} - \begin{array}{c} \text{CH} \\ \\ \text{D} \end{array} - \text{CH}_3$
Alcyl-1 oxy-1,2 propanes (R,S)	 Thréo	 Erythro	$\text{Ar} - \text{CH}_2 - \begin{array}{c} \text{CD} \\ \\ \text{OH} \end{array} - \text{CH}_3$
Alcyl-2 oxy-2,3 butanes (R,R)	 Thréo	 Erythro	$\text{Ar} - \begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{C} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array} - \text{CHDOH}$ ou $\text{Ar} - \begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{C} \\ \\ \text{OH} \end{array} - \begin{array}{c} \text{CD} \\ \\ \text{H} \end{array} - \text{CH}_3$
Alcyl-2 oxy-2,3 butanes (R,S)	 Erythro	 Thréo	$\text{Ar} - \begin{array}{c} \text{CH} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array} - \begin{array}{c} \text{CD} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$
Alcyl-1,2 cyclohexanes substitués par C1	 Trans	 Cis	 ou  cis et tra

II - REDUCTIONS PAR AlHCl_2 ET AlDCl_2

Les pourcentages des alcools obtenus figurent dans le tableau VIII pour les époxydes arylaliphatiques et VIII bis pour les époxydes cyclaniques. (pages 45 et 47)

La réduction est complète dès la fin de l'addition des réactifs et nous avons contrôlé que, dans nos conditions expérimentales, (grand excès de réducteur par rapport à l'époxyde), il n'y a pas d'épimérisation lorsque le mélange réactionnel est agité pendant plusieurs heures.

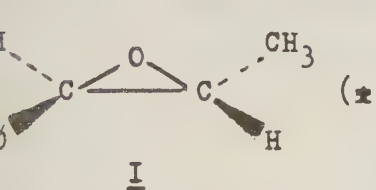
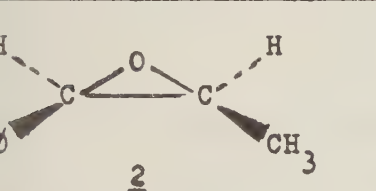
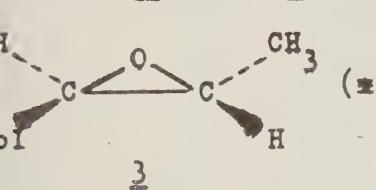
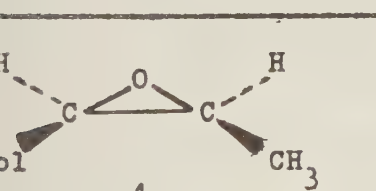
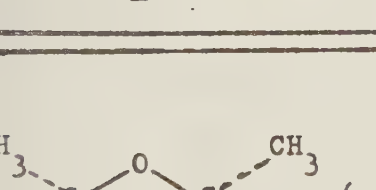
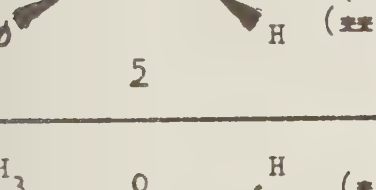
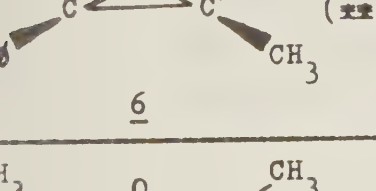
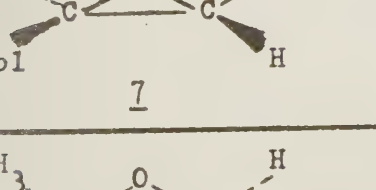
A - Aryl-I époxy-I,2 propanes.

La réduction des époxydes I et 2 donne, à côté du phényl-I propanol-2 α -deutérié que l'on attendait d'après le mécanisme admis jusqu'à maintenant, une certaine proportion d'aryl-I propanol-I ainsi que du phényl-I propanol-2 deutérié en β . Ce résultat montre qu'il faut envisager, avec ces époxydes, l'intervention de mécanismes autres que celui d'ouverture suivie de réarrangement.

B - Aryl-2 époxy-2,3 butanes.

L'absence d'alcool β -deutérié dans les réductions par AlDCl_2 des phényl-2 époxy-2,3 butanes 5 et 6 implique exclusivement le processus de réarrangement M (I6). La réduction des paratolyl-2 époxy-2,3 butanes 7 et 8 n'a été faite que par AlHCl_2 ce qui ne permet pas de mettre en évidence le réarrangement par migration d'hydrogène mais, comme pour leurs homologues 5 et 6 on note l'absence d'alcool tertiaire et une proportion appréciable de réarrangement par migration de CH_3 . Puisque, par ailleurs, les époxydes 7 et 8 se transposent beaucoup plus rapidement en présence d'acides de LEWIS, que les époxydes 5 et 6, on doit envisager, comme pour ces derniers, l'intervention exclusive du mécanisme de réarrangement M.

Pourcentages relatifs des alcools formés dans les réductions par AlHCl_2 ou AlDCl_2 dans l'éther éthylique à 0°C aux concentrations respectives de 0,04 mole/litre en époxyde et de 0,20 mole/litre en réducteur.

Epoxyde	$\text{Ar} - \underset{\text{OH}}{\underset{ }{\text{C}}} - \overset{ }{\text{C}} - \text{CH}_3$	$\text{Ar} - \overset{ }{\text{C}} - \underset{\text{OH}}{\underset{ }{\text{C}}} - \text{CH}_3$	$\text{Ar} - \overset{\text{CH}_3}{\underset{ }{\text{C}}} - \text{CHOH}$	
 I	I	92 (90 % d-2)	7	
 2	3I	66	3	
 3	0	100 (65 % d-2)	0	
 4	0	100	0	
		Thréo	Erythro	
 5	0	60 (100 % d-2)	9 (100 % d-2)	3I
 6	0	71 (100 % d-2)	16 (100 % d-2)	13
 7	0	74	12	14
 8	0	79	16	5

La différence de comportement entre les aryl-1 époxy-1,2 propanes et les aryl-2 époxy-2,3 butanes peut s'interpréter par le fait que les gênes stériques sont plus faibles sur les premiers ; l'attaque directe entre alors en compétition avec le processus de réarrangement.

C - Epoxy-1,2 cyclanes substitués.

L'étude détaillée de la réduction du cyclohexyl-1 époxy-1,2 cyclohexane II par AlDCl_2 révèle, outre 8 % d'alcool tertiaire qui ne peut être obtenu que par le mécanisme A, la formation de cyclohexyl-2 cyclohexanol d-1 résultant du mécanisme intermoléculaire B dont la contribution peut être évaluée à 44 %. (On trouve en effet 68 % d'alcool cis qui est deutérié à 65 % en $\frac{1}{3}$ du OH). Ainsi le processus de réarrangement M n'intervient que pour 48 %. Nous avons déjà signalé que cet époxyde se transpose beaucoup plus lentement que le phényl-1 époxy-1,2 cyclohexane IO. L'absence d'effets conjugatifs qui stabiliseraient le carbocation défavorise l'ouverture et le réarrangement de l'époxyde II. La contribution des processus intermoléculaires A et B peut alors être importante.

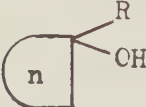
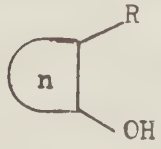
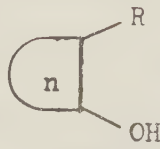
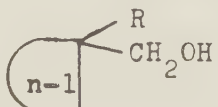
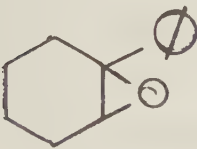
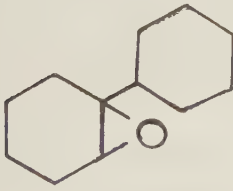
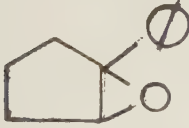
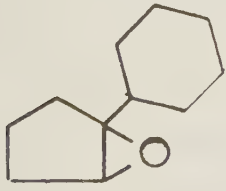
Dans la réduction du diméthyl-2,2 époxy-2,3 butane par AlHCl_2 , ELIEL (40) obtient 40 % de diméthyl-2,2 butanol-2 qui ne peut se former que selon les mécanismes intra ou intermoléculaire et 60 % d'alcool résultant du réarrangement par migration de CH_3 . Ce résultat souligne encore l'importance des processus de réduction directe lorsque l'absence d'effets conjugatifs rend le réarrangement moins facile.

Les mêmes considérations expliquent la formation de 18 % d'alcool tertiaire à partir du cyclohexyl-1 époxy-1,2 cyclopentane I4 selon le processus A et il est vraisemblable qu'une forte proportion des cyclohexyl-2 cyclopentanols cis et trans résulte des mécanismes B et I.

TABLEAU VIII bis

Pourcentages relatifs des alcools formés dans les réductions des
époxy-1,2 cyclanes substitués, par AlHCl_2 ou AlDCl_2 .

Les conditions expérimentales sont les mêmes que celles du tableau VIII.

Epoxyde		 cis	 trans	
 <u>I0</u>		3	7	90
 <u>II</u>	(*) 8 I0	68 (35 % d-1) 66	I I	23 23
 <u>I3</u>		52	48	
 <u>I4</u>		I8	67	I5

(*) réductions par AlDCl_2 .

(**) au reflux de l'éther (I6)

La réduction de l'époxyde I0, par AlHCl_2 , effectuée au reflux de l'éther avec un rapport (réducteur)/(époxyde) voisin de l'unité donne les mêmes résultats que ci-dessus. (II)

III - REDUCTIONS PAR AlH_3 ET AlD_3

A - Identification des mécanismes.

A partir des résultats expérimentaux donnés dans le tableau IX (pages 49 et 50) et des indications du tableau VII (page 43) il est possible d'identifier les mécanismes de réduction.

Les spectres de RMN des tosylates correspondant aux phényl-1 propanol-1 d_1 -1 thréo et érythro préparés par une autre voie nous ont permis de contrôler que le phényl-1 propanol-2 d_1 -1 obtenu dans la réduction de l'époxyde 1 par AlD_3 a la configuration thréo et se forme donc par le mécanisme intermoléculaire B.

Par la même méthode nous constatons que le paratolyl-1 propanol-2 d_1 -1 provenant de l'époxyde 3 est un mélange de diastéréoisomères thréo et érythro impliquant respectivement les mécanismes intermoléculaire B et intramoléculaire I. L'absence d'alcool α -deutérié écarte le processus de réarrangement pour les composés 1 et 3 de configuration (R,R) ; ce mécanisme doit encore être écarté pour leurs diastéréoisomères (R,S) 2 et 4 moins aptes que les premiers à subir la transposition ; d'ailleurs on n'obtient que les alcools β -deutériés avec l'époxyde 4.

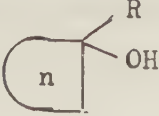
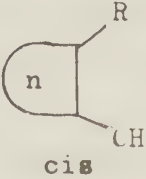
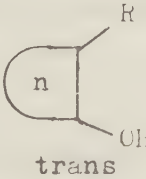
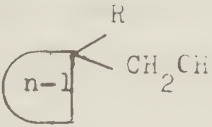
Les mécanismes de réduction des paratolyl-2 époxy-2,3 butanes 7 et 8 sont déterminés selon les critères déjà discutés pour les époxydes 5 et 6 (I6).

Outre les processus intramoléculaire, de réarrangement, et intermoléculaire B mis en évidence pour les époxy-1,2 cyclanes 10 et 13 (II,39) il faut envisager, pour leurs homologues 11 et 14 substitués par le cyclohexyle, la contribution du mécanisme intermoléculaire A que révèle la formation d'alcool tertiaire.

Pourcentages relatifs des alcools formés dans les réductions par AlH_3 ou AlD_3 dans l'éther anhydre à 0° C.

Epoxyde	$[\text{AlH}_3]$	$\frac{\text{AlH}_3}{\text{époxyde}}$	$\text{Ar}-\overset{\overset{ }{\text{C}}}{\underset{\underset{\text{OH}}{ }}{\text{C}}}-\text{CH}_3$	$\text{Ar}-\overset{\overset{ }{\text{C}}}{\underset{\underset{\text{OH}}{ }}{\text{C}}}-\text{CH}_3$ Thréo Erythro		$\text{Ar}-\overset{\overset{\text{CH}_3}{ }}{\underset{\underset{ }{ }}{\text{C}}}-\text{CHOH}$
<u>1</u>	0,18	I	4	96		
	0,18	2	4	96		
	0,17 (±)	I, I	4	96 (100% d_1-1)		
<u>2</u>	0,12	I, I5	63	37		
	0,18	2	64	36		
<u>3</u>	0,2 (±)	I, I	I	99 (100 % d_1-1)		
<u>4</u>	0,1 (±)	I	30 (100% d_1-2)	70 (100% d_1-1)		
<u>5</u> (I6)	0,5	I,5	0	64	6	30
	0,5 (±)	I, I	0	73 $\begin{cases} 10\%d-2 \\ 90\%d-3 \end{cases}$	13 $\begin{cases} 30\%d-2 \\ 70\%d-3 \end{cases}$	14
<u>6</u> (I6)	0,5	I,4	37	16	41	6
	0,5 (±)	I, I5	36	17 $\begin{cases} 95\%d-2 \\ 5\%d-3 \end{cases}$	38 $\begin{cases} 25\%d-2 \\ 75\%d-3 \end{cases}$	9
	0,5 (±)	2,7	86	7 $\begin{cases} 45\%d-2 \\ 55\%d-3 \end{cases}$	7 $\begin{cases} 10\%d-2 \\ 90\%d-3 \end{cases}$	trace
<u>7</u>	0,3 (±)	I,38	0	90 (100 % $d-3$)	7	3
<u>8</u>	0,2 (±)	I,36	I8	II	70 (100 % $d-3$)	I

TABLEAU IX (suite)

oxyde	AlH_3	$\frac{\text{AlH}_3}{\text{époxyde}}$				
<u>I0</u> (II)	0,2(✱)	I,37 I,8	0 0	26 { 10% d-1 90% d-2 54	54 { 5% d-I 95% d-2 35	20 II
<u>II</u>	0,3(✱)	2	5I	44 { 30% d-I 70% d-2	4 { 10% d-I 90% d-2	I
<u>I3</u> (39)	0,2(✱)	I 2	0 0	75 { 75% d-I 25% d-2 83 { 25% d-I 75% d-2	25 { 67% d-I 33% d-2 17 { 25% d-I 75% d-2	
<u>I4</u>	0,3(✱)	2	34	53 { 50% d-I 50% d-2	13 { 50% d-I 50% d-2	

(✱) reductions par AlD_3 .

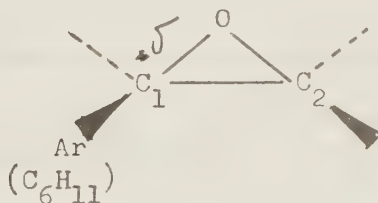
Pour faciliter la discussion des facteurs qui conditionnent la compétition entre les différents mécanismes nous avons résumé, dans le tableau X (page 52), les contributions respectives de ces derniers.

B - Facteurs influençant la contribution des différents mécanismes.

Nous noterons d'abord que la variation du rapport initial ($\text{AlD}_3/\text{époxyde}$) avec les composés 6 et 13 influence fortement le partage entre les mécanismes de réduction. Ce fait a déjà été signalé dans la littérature (16,39). Lorsque ($\text{AlD}_3/\text{époxyde}$) est voisin de l'unité, la réduction implique partiellement l'intervention des espèces $\text{AlD}_2(\text{OR})$ et $\text{AlD}(\text{OR})_2$ capables d'ouvrir l'époxyde selon le mécanisme M.

Notre propos est ici d'étudier la contribution des mécanismes en fonction du substrat.

ASHEY (35) a montré que la polarisation de la liaison $\text{C}_1 - \text{O}$, résultant de la complexation, est un facteur important pour l'intervention du mécanisme intramoléculaire I. Mais il est apparu, dans les réductions par LiAlH_4 , que la délocalisation provoquée par la coordination de l'ion lithium sur l'oxygène conditionne aussi le mécanisme intermoléculaire du type B. On doit donc s'attendre à ce que les facteurs, conjuguatifs ou inductifs, capables de faciliter la polarisation $\text{C}_1^+ - \text{O}^-$ (schéma ci-dessous) favorisent à la fois le mécanisme intramoléculaire I et l'attaque intermoléculaire B.



L'attaque aliphatique doit se produire si la contribution

TABLEAU X

Contribution des différents mécanismes de réduction par AlD_3

oxyde	$\frac{\text{AlD}_3}{\text{époxyde}}$	mécanisme intramoléculaire I	mécanisme intermoléculaire		Réarrangement M	
			B	A	$\sim \text{H}$	$\sim \text{CH}_3$ régres sion
1	I, I		96	4		
2	I, I5		37	63		
	2		36	64		
3	I, I		99	I		
4	I		70	30		
5	I, I	66	9	0	II	I4
6	I, I5	29	I	36	25	9
	2, 7	6	4	86	4	0
7	I, 38	90	7	0	0	3
8	I, 36	63	II	I8	7	I
0	I, 37	53	24	0	3	20
	I, 8	35	54	0	0	II
I	2	4	30	5I	I4	I
3	I	8	I9	0	73	
	2	I2	62	0	26	
4	2	7	26	34	33	

globale de I et B est peu favorisée, c'est-à-dire si les effets inductifs et les gênes stériques rendent difficile l'attaque sur le carbone C_1 .

Il a été montré (34) qu'en présence d'espèces fortement électrophiles l'ouverture de l'époxyde, suivie de réarrangement, est beaucoup plus rapide que la réduction directe. On peut donc penser que, même si le réducteur de départ est AlH_3 , la contribution du processus M est davantage liée à l'intervention des espèces plus électrophiles $AlH_2(OR)$ et $AlH(OR)_2$ qu'à l'influence directe des facteurs électroniques.

Nos résultats sont en bon accord avec les hypothèses précédentes. Nous le vérifierons en examinant successivement l'influence des facteurs conjugatifs, inductifs et stériques puis le cas particulier du mécanisme M.

I°/ Facteurs conjugatifs.

Pour les époxydes arylaliphatiques nous savons que la configuration (R,R) favorise la stabilisation, par effet conjugatif, de la charge positive sur le carbone C_1 . Une telle stabilisation est plus faible pour les composés (R,S).

Il apparaît bien, d'après le tableau X, que, pour un couple de diastéréoisomères donné, c'est le composé (R,R) qui subit la plus grande contribution globale des mécanismes I et B : le pourcentage de (I + B) est respectivement de 96 et 37 pour I et 2 ; 99 et 70 pour 3 et 4 ; 75 et 30 pour 5 et 6 ; 97 et 34 pour 7 et 8.

L'influence des effets conjugatifs se manifeste aussi sur les phényl-I époxy-I,2 cyclanes puisque, pour des rapports (AlD_3 /époxyde) voisins, les pourcentages de (I + B) correspondant à ces époxydes et à leurs homologues substitués par le cyclohexyle sont respectivement : 89 et 34 pour 10 et 11 ; 84 et 33 pour 13 et 14.

Nous retrouvons encore l'influence des effets conjugatifs, en série arylaliphatique, dans la contribution de (I + B) plus grande

avec le substituant paratolyle qu'avec le phényle : pour un squelette et une configuration donnés les pourcentages de (I + B) sont les suivants : 99 et 96 pour 3 et 1 ; 70 et 37 pour 4 et 2 ; 97 et 75 pour 7 et 5 ; 74 et 30 pour 8 et 6.

2°/ effets inductifs.

Si l'on considère les époxydes arylaliphatiques (R,S) sur lesquels l'effet conjugatif est le plus faible pour les raisons déjà évoquées (I2,I3,I6) on doit s'attendre à ce que l'attaque aliphatique (mécanisme A) soit moins importante pour les époxydes portant le groupement paratolyle (effet inductif positif) que pour ceux portant le groupement phényle (effet inductif faible mais négatif)(42). Effectivement les rapports $\frac{\% A}{\% (I + B)}$ sont respectivement 0,24 et 1,2 pour 8 et 6 ; 0,43 et 1,7 pour 4 et 2. Ces résultats montrent bien l'importance des effets inductifs lorsque les effets conjugatifs sont inhibés.

3°/ facteurs stériques.

En série arylaliphatique les facteurs stériques peuvent se discuter à partir de la différence de comportement entre les époxy-1,2 propanes et les époxy-2,3 butanes.

Le processus intramoléculaire I est peu sensible aux gênes stériques car l'aluminium de la molécule réductrice, coordonné à l'oxygène, est assez loin des substituants. Il n'en est pas de même pour le mécanisme intermoléculaire B qui est plus gêné sur les époxy-2,3 butanes que sur les époxy-1,2 propanes. La présence du méthyle sur le carbone benzylique des aryl-2 époxy-2,3 butanes doit donc favoriser le processus intramoléculaire I au dépens de l'intermoléculaire B. Les différences observées entre les phényl-2 époxy-2,3 butanes 5 et 6 et les phényl-1 époxy-1,2 propanes 1 et 2 sont en accord avec cette hypothèse.

Les effets stériques se traduisent en série cyclohexanique par le fait que le pourcentage d'attaque intermoléculaire B, pour une même valeur du rapport (AlD₃/époxyde) est plus faible pour les cyclohexyl-1

époxy-1,2 cyclanes II et I4 que pour les phényl-1 époxy-1,2 cyclanes I0 et I3.

4°/ Contribution du mécanisme de migration.

On note que ce sont les composés les moins favorables aux effets conjugatifs (époxydes arylaliphatiques (R,S) et cyclohexyl-1 époxy-1,2 cyclanes) qui subissent la plus forte contribution de réarrangement. Cela semble indiquer que, pour les raisons évoquées dans les paragraphes précédents, la réduction de ces composés par AlH_3 selon les mécanismes I et B est beaucoup plus lente que celle des diastéréoisomères (R,R) et des phényl-1 époxy-1,2 cyclanes. La faible vitesse d'attaque de AlH_3 permet qu'une part appréciable d'époxyde soit réduite par les espèces $\text{AlH}_2(\text{OR})$ et $\text{AlH}(\text{OR})_2$ plus électrophiles.

CONCLUSION

Nos résultats confirment les quelques données de la littérature sur la variation de la régiosélectivité, dans les réductions des époxydes, en fonction de la nature du réducteur. Cependant, grâce à la mesure des vitesses de réduction et de transposition et au dosage des produits formés, ce travail permet de faire la part des facteurs électroniques et stériques dans la réactivité d'une large série d'époxydes.

La différence de comportement des époxydes arylaliphatiques (R,R) et (R,S) comme celle des phényl-I époxy-I,2 cyclanes et cyclohexyl-I époxy-I,2 cyclanes révèlent une compétition entre les facteurs stériques et conjugatifs qui est fonction de la structure des époxydes et de la nature des réactifs.

L'importance des effets conjugatifs est particulièrement illustrée avec les agents électrophiles. D'une part les vitesses des transpositions par ZnCl_2 sont d'autant plus élevées que ces effets sont grands même si les gênes stériques s'accroissent, et, d'autre part, le pourcentage d'ouverture sur le carbone le plus substitué dans les réactions avec AlHCl_2 et AlH_3 augmente en même temps que le caractère électrophile du réducteur.

L'encombrement stérique joue par contre un rôle

considérable dans les réductions par LiAlH_4 et le L. Sélectride ($\text{Li}(\text{Bu}-2)_3\text{BH}$). Bien que nous ayons mis en évidence le rôle électrophile de l'ion Li^+ qui favorise les effets conjugatifs des groupements aryles, avec ces réducteurs, l'ouverture de l'époxyde a lieu essentiellement sur le carbone le moins substitué et la substitution ralentit considérablement la vitesse de réduction. De plus, les époxydes peu encombrés ont des vitesses de réduction par LiAlH_4 voisines de celles mesurées avec le L. Sélectride alors que dans les systèmes plus substitués ce dernier réactif, plus volumineux agit beaucoup plus lentement que LiAlH_4 .

En plus des données relatives aux époxydes, notre travail apporte des informations sur la taille et le pouvoir nucléophile ou électrophile des réducteurs employés. L'action de ces mêmes réducteurs sur une série de cétones est examinée dans la deuxième partie.

PARTIE EXPERIMENTALE

I - IDENTIFICATIONS ET DOSAGES

II - PARTIE EXPERIMENTALE RELATIVE AU CHAPITRE I

A - Synthèses

B - Détermination des constantes de vitesse de réduction

III - PARTIE EXPERIMENTALE RELATIVE AU CHAPITRE II

A - Synthèses

B - Transpositions des époxydes

1°/ transpositions par AlCl_3

2°/ cinétiques des transpositions par ZnCl_2

IV - PARTIE EXPERIMENTALE RELATIVE AU CHAPITRE III

A - Dosage du deutérium dans les produits de réduction

B - Synthèses

C - Préparation des réducteurs et techniques des réductions

V - Spectres de RMN

PARTIE EXPERIMENTALE

I. IDENTIFICATIONS ET DOSAGES

1° Chromatographie en phase vapeur :

L'appareil est un GIRDEL 3000 à ionisation de flamme. Tous les produits cités dans ce travail ont été contrôlés ou dosés à l'aide de colonnes de diamètre 1/8 de pouce remplies de chromosorb W lavé à l'acide et traité au diméthylchlorosilane, imprégné de 10 % de Carbowax. Nous avons utilisé un jeu de quatre colonnes de longueurs différentes de manière à réaliser, pour chaque cas particulier, une séparation complète des pics dans un minimum de temps. Les aires des pics sont obtenues en faisant le produit de la hauteur par la largeur à mi-hauteur et les pourcentages des composés sont calculés en tenant compte des coefficients de réponse préalablement déterminés. L'incertitude sur nos dosages est de l'ordre de 1 %.

2° Spectrographie de résonance magnétique nucléaire :

Les spectres ont été réalisés à 60 Mcps sur des appareils VARIAN et JEOL dans le tétrachlorure de carbone, avec le tétraméthylsilane comme référence interne. Ils sont décrits à la fin de la partie expérimentale.

3° Spectrographie infrarouge :

Le spectrophotomètre est un PERKIN ELMER, modèle Infracord. Les spectres sont réalisés sur disque en chlorure de sodium.

II. PARTIE EXPERIMENTALE RELATIVE AU CHAPITRE I.

A. SYNTHESSES

1° Epoxydes :

Ils sont préparés en oxydant les oléfines correspondantes dans l'éther anhydre soit par l'acide monoperphthalique obtenu selon la méthode de PAYNE (47), soit par l'acide métachloroperbenzoïque. L'extraction est faite dans les conditions de la littérature (II, 16). A l'exception des époxydes 9 et 12 la purification de l'échantillon obtenu après évaporation du solvant est réalisée par chromatographie sur colonne de gel de silice MERCK (0,063-0,200 mm) avec l'éluant éther de pétrole-éther dans les proportions 95-5. L'élution est réalisée rapidement pour éviter une dégradation de l'époxyde (48). L'époxy-1,2 cyclohexane 9 et l'époxy-cyclopentane 12 sont purifiés par distillation :

époxyde 9 $E_b_{760} = 130\text{ }^{\circ}\text{C}$ Litt.(49) : $E_b_{760} = 129-134\text{ }^{\circ}\text{C}$

époxyde 12 $E_b_{768} = 100-101\text{ }^{\circ}\text{C}$ Litt.(50) : $E_b_{757} = 99-99,5\text{ }^{\circ}\text{C}$

Outre les composés 9 et 12 la plupart des époxydes sont connus dans la littérature : 1 et 2 (12, 13, 15, 51, 52) 5 et 6 (16) ; 10 et 13 (11, 39). Nous décrivons à la fin de ce chapitre les spectres de RMN des époxydes 3, 5, 6, 7, 8. Le paratolyl-I propane (R,S) 4 est préparé par oxydation d'un mélange de paratolyl-I propènes Z et E dans la proportion Z/E = 70/30. Cet époxyde est identifié de par son origine (oxydation de l'oléfine Z) et de par la nature des alcools formés dans la réduction complète d'un mélange équimoléculaire des époxydes 3 et 4. Les spectres de RMN des époxy-I,2 cyclanes substitués par le cyclohexyle 11 et 14 ne donnent pas de signaux caractéristiques à cause du trop grand nombre de protons de glissements chimiques voisins. Ces époxydes sont caractérisés par identification aussi bien de l'alcool tertiaire formé dans les réductions étudiées ici que par les alcools secondaires obtenus en réduisant les cétones résultant de la transposition de ces époxydes par ZnCl_2 .

2° Alcools de référence et oléfines :

- le phényl-I propanol-1 et le phényl-I propanol-2 sont des produits commerciaux.

- phényl-I propènes Z et E :

La deshydratation du phényl-I propanol-1 par KHSO_4 donne un mélange de ces deux oléfines dans la proportion E/Z = 95/5. La distillation de ce mélange sur colonne MAURER à ruban tournant donne une tête riche en carbure Z et on obtient, en queue, le diastéréoisomère E pur ($E_b_{22} = 75-76\text{ }^{\circ}\text{C}$). La chromatographie de la tête de distillation sur une colonne de silice imprégnée de 10 % de nitrate d'argent, avec l'éther de pétrole comme éluant, donne des fractions mixtes puis l'oléfine Z pure.

- paratolyl-I propanol-1 et paratolyl-I propanol-2 :

Le paratolyl-I propanol-1 est obtenu avec un rendement de 80 % par addition du paratolylaldéhyde sur le bromure d'éthylmagnésium. $E_b_{30} = 130\text{ }^{\circ}\text{C}$. Le paratolyl-I propanol-2 formé dans les réductions est identifié par son spectre de RMN donné plus loin.

- paratolyl-I propènes Z et E :

La deshydratation du paratolyl-I propanol-1 par KHSO_4 donne un mélange de paratolyl-I propènes Z et E dans la proportion E/Z = 90/10. La distillation de ce mélange sur colonne MAURER donne une tête riche en

carbure Z et on obtient, en queue, le diastéréoisomère E pur $Eb_{30} = 90,5\text{ }^{\circ}\text{C}$

- paratolyl-2 butanol-2 :

Obtenu avec un rendement de 90 % par addition de la butanone-2 au bromure de paratolylmagnésium. $Eb_{25} = 128\text{ }^{\circ}\text{C}$

- paratolyl-3 butanol-2 thréo et érythro :

Chacun des alcools est obtenu par hydroboration du paratolyl-2 butène-2 correspondant selon la méthode de de PUY (53). Les spectres de RMN sont donnés plus loin.

- paratolyl-2 butène-2 Z et E :

La deshydratation du paratolyl-2 butanol-2 par KHSO_4 donne un mélange d'oléfines composé de :

paratolyl-2 butène-2 E : 55 %

paratolyl-2 butène-2 Z : 36 %

paratolyl-2 butène : 9 %

Par distillation sur la colonne MAURER on obtient, en tête, l'oléfine E pure $Eb_{30} = 98\text{ }^{\circ}\text{C}$ et, en queue, l'oléfine Z $Eb_{30} = 117\text{ }^{\circ}\text{C}$.

- cyclohexyl-I cyclohexanol :

Préparé par addition de la cyclohexanone au bromure de cyclohexyle (Rdt 60 %) $Eb_{25} = 150\text{ }^{\circ}\text{C}$.

- cyclohexyl-2 cyclohexanols cis et trans :

Ces alcools sont obtenus par réduction de 4 g de cyclohexyl-2 cyclohexanone commerciale par LiAlH_4 . Le mélange des diastéréoisomères obtenu est fractionné sur colonne de silice avec l'éluant éther de pétrole-éther dans les proportions 95-5. On recueille successivement :

1,2 g de cyclohexyl-2 cyclohexanol cis F = $62\text{ }^{\circ}\text{C}$ Litt.(54) :

F = $63\text{ }^{\circ}\text{C}$

2,5 g de cyclohexyl-2 cyclohexanol trans F = $51\text{ }^{\circ}\text{C}$

Litt. (54) : F = $52\text{ }^{\circ}\text{C}$

- cyclohexyl-I cyclohexène :

La deshydratation du cyclohexyl-I cyclohexanol par KHSO_4 donne un mélange de composés a et b dans le rapport $\frac{a}{b} = 20/80$ d'après la chromatographie en phase vapeur. Les espèces a et b sont isolées par chromatographie sur gel de silice avec l'éther de pétrole comme éluant. Elles présentent les caractéristiques suivantes :

fraction a : $n_D^{23} = 1,476$; RMN : pas de signal dans la région des δ compris entre 2 et 8 ppm

fraction b : $n_D^{23} = 1,492$ (Pour le cyclohexyl-I cyclohexène HUCKEL (55) donne $n_D^{20} = 1,4949$). RMN : signal d'intensité I proton à $\delta = 5,32$, pas d'autre

signal dans la région des δ compris entre 2 et 8 ppm.

La transposition par ZnCl_2 de l'époxyde obtenu par oxydation de la fraction b donne un produit identique à la cyclohexyl-2 cyclohexanone commerciale (CPV et DNPH). L'ensemble de ces données conduit à identifier la fraction b au cyclohexyl-1 cyclohexène. Le spectre de RMN de la fraction a semble indiquer qu'il s'agit de l'oléfine isomère ayant la double liaison entre les deux cycles.

- cyclohexyl-1 cyclopentanol et cyclohexyl-1 cyclopentène :

L'alcool est préparé par addition de la cyclopentanone au bromure de cyclohexyle. Le rendement est faible (environ 40 %). D'après l'analyse par CPV du produit brut de l'addition l'alcool est accompagné d'une impureté abondante dont le temps de rétention est supérieur à celui de l'alcool. Le cyclohexyl-1 cyclopentène se forme par deshydratation de l'alcool au cours de la distillation à 102 °C sous 25 mm sans la présence de KHSO_4 . A cette température on recueille un mélange de trois produits a, b, c dans les proportions 80-10-10. L'impureté précédente reste dans le résidu de distillation. Le produit a est isolé en tête de distillation du mélange $\text{Eb}_{30} = 104$ °C, b et c sont isolés par chromatographie sur silice imprégnée de nitrate d'argent avec l'éther de pétrole comme éluant. Les spectres de RMN de b et c ne présentent pas de signal dans la région des δ compris entre 2 et 8 ppm alors que, dans cette même région, le spectre de a présente un seul signal d'intensité 1 proton, à $\delta = 5,25$ ppm. La transposition sur ZnCl_2 de l'époxyde obtenu par oxydation de a donne un produit identique (C PV et DNPH) à la cyclohexyl-2 cyclopentanone préparée par hydrogénation catalytique (H_2/pt) du phényl-2 cyclopentanol trans, suivie de l'oxydation chromique de l'alcool obtenu.

- cyclohexyl-2 cyclopentanols cis et trans :

4 g de cyclohexyl-2 cyclopentanone préparés dans les conditions ci-dessus sont réduits par LiAlH_4 . Le mélange d'alcools diastéréoisomères est fractionné sur colonne de silice avec l'éluant éther de pétrole-éther dans les proportions 97-3. On obtient :

1,9 g de cyclohexyl-2 cyclopentanol cis. Tosylate F = 71-72 °C

1,7 g de cyclohexyl-2 cyclopentanol trans. Tosylate F = 53-54 °C

Les alcools nécessaires à l'identification des produits de la réduction des époxydes 5 et 6 sont décrits dans un mémoire précédent (16).

Ceux correspondant aux époxydes I0 et I3 sont préparés selon les indications de la littérature.(II)

B. DETERMINATION DES CONSTANTES DE VITESSE DE REDUCTION

Toutes les réactions sont effectuées sous atmosphère d'azote sec. Les solvants ont été distillés sur sodium, conservés sur sodium filé puis redistillés juste avant l'emploi sur LiAlH_4 . Les solutions de LiAlH_4 sont dosées par iodométrie et celles de LiBH_4 par la méthode au iodate (56). Le tri(butyl-2)hydroborate de lithium utilisé est une solution commerciale molaire dans le THF. Nous avons contrôlé son titre et sa stabilité à la concentration de 0,5 M par la réduction de quantités connues de méthyl-2 cyclohexanone en excès par rapport au réducteur. Par CPV nous avons constaté que le pourcentage de cétone non réduite correspond à cet excès à 2 % près.

Conduite d'une réduction :

10 ml de solution réductrice 0,5 M maintenue à 20 °C sont ajoutés sous agitation à une millimole d'époxyde dans un erlen thermostaté à 20 °C. L'agitation est maintenue pendant toute la durée de la cinétique. A des intervalles de temps variables selon la réactivité de l'époxyde étudié on prélève, avec une seringue, 0,5 ml de la solution. Le prélèvement est versé rapidement dans 10 ml d'une solution de soude à 10 % à une température voisine de 0 °C, extrait avec deux fois 5 ml d'éther, lavé à l'eau et séché sur Na_2SO_4 . Lorsque le solvant est le THF la phase aqueuse obtenue après hydrolyse est saturée par NaCl et l'extraction est faite à l'éther. Dans les réductions par LiBH_4 et le L. Sélectride l'hydrolyse du prélèvement est faite par une solution aqueuse de NH_4Cl au lieu de la soude. La phase organique résultant de l'extraction de chaque prélèvement est analysée par CPV sans qu'il soit procédé à une évaporation.

Calcul des constantes de vitesse globales :

Si a et b désignent respectivement les concentrations molaires initiales en époxyde et en réducteur et si x est la concentration en alcool à l'instant t, on peut écrire, pour les réductions par LiAlH_4 et LiBH_4 :

$$\frac{dx}{dt} = k(a - x)(b - \frac{x}{4}) \text{ dans l'hypothèse où la réduction est du premier ordre}$$

par rapport à chacun des réactifs et où chaque mole d'époxyde consomme 0,25 mole de réducteur. On a alors :

$$kt = \frac{2,3 \times 4}{4b - a} \left[\log \frac{4b - x}{a - x} + \log \frac{a}{4b} \right]$$

Pour les réductions par $\text{LiB}(\text{Bu}-2)_3\text{H}$ la réduction se fait mole à mole et on obtient la relation :

$$kt = \frac{2,3}{b - a} \left[\log \frac{b - x}{a - x} + \log \frac{a}{b} \right]$$

Les résultats sont reproductibles à 5 % près.

Dans le cas particulier des aryl-I époxy-I,2 propanes les échantillons d'époxydes (R,S) 2 et 4 contenaient 10 à 30 % de leurs diastéréoisomères (R,R). Par addition d'une quantité convenable de composé (R,R) nous avons réalisé des mélanges 50-50 des deux diastéréoisomères et déterminé le rapport des constantes de vitesse par la méthode classique des réactions compétitives. Si l'on désigne par X_0 et Y_0 les concentrations initiales de chaque diastéréoisomère, par X_t et Y_t les concentrations correspondantes au temps t , on a, à chaque instant :

$$\frac{k_x}{k_y} = \frac{\log \frac{X_t}{X_0}}{\log \frac{Y_t}{Y_0}}$$

Le rapport des concentrations est égal au rapport des aires des pics du chromatogramme affectées du coefficient de réponse. Connaissant la constante de vitesse du composé (R,R) on détermine ainsi celle de son diastéréoisomère. La même méthode a été utilisée pour l'époxy-I,2 cyclohexane 9 dont la vitesse de réduction, dans les conditions standard ci-dessus, est très grande ; nous avons réalisé la réaction compétitive avec l'époxy-I,2 cyclopentane 12 dont la vitesse de réduction a été déterminée au préalable. Par divers prélèvements effectués au cours du temps nous avons constaté que le rapport k_x/k_y est constant à 5 % près pour les aryl-I époxy-I,2 propanes et à 10 % près pour les époxy-I,2 cyclanes.

Calcul des constantes de vitesse partielles :

La plupart des époxydes subissent l'attaque compétitive sur les carbones C_1 et C_2 pour donner deux alcools que nous désignerons par 1 et 2. Nous avons contrôlé que le rapport $(\% 1)/(\% 2)$ est constant pendant toute la

durée de la cinétique. A partir de ce rapport et de la constante de vitesse globale on détermine les constantes de vitesse partielles k_1 et k_2 .

La détermination des produits formés dans les réductions de l'époxyde 2 est faite à partir des proportions mesurées dans la réduction du mélange 50-50 d'époxydes 1 et 2 et dans la réduction de l'époxyde 1 stériquement pur. Nous avons opéré de même pour l'époxyde 4 en utilisant les résultats de la réduction du mélange équimoléculaire de 3 et 4 et de l'époxyde 3 stériquement pur. Il en résulte que l'incertitude sur les pourcentages de produits formés dans les réductions des époxydes 2 et 4 est de 2 à 3 %.

III. PARTIE EXPERIMENTALE RELATIVE AU CHAPITRE II.

A. SYNTHESSES

Composés carbonylés de référence :

Certains d'entre eux ont été préparés par une voie différente de la transposition, d'autres, comme les phényl-1 propanone-2, phényl-2 propanal (aldéhyde hydratropique), phényl-2 cyclohexanone et cyclohexyl-2 cyclohexanone sont des produits commerciaux. L'identification des produits carbonylés a été faite généralement en comparant, d'une part, leurs temps de rétention à ceux des aldéhydes et cétones susceptibles de se former au cours des transpositions, d'autre part, les temps de rétention des produits de réduction par LiAlH_4 du produit brut de la transposition à celui des alcools correspondant aux composés de référence.

- phényl-1 propanone-1 : préparée par condensation du chlorure de propionyle sur le benzène selon la méthode de FRIEDEL et CRAFTS. Rdt : 60 % $\text{Eb}_{20} = 104-105^\circ\text{C}$ $\gamma_{\text{C=O}} = 1785\text{ cm}^{-1}$ $n_{\text{D}}^{18} = 1,528$ Litt. (57) $\text{Eb}_{17} = 106^\circ\text{C}$ $n_{\text{D}}^{20} = 1,527$.

- paratolyl-1 propanone-1 : préparée par oxydation chromique, selon la méthode de BROWN (58) du paratolyl-1 propanol-1 décrit précédemment. $\text{Eb}_{32} = 135^\circ\text{C}$ Litt. (59) $\text{Eb}_8 = 106^\circ\text{C}$

- paratolyl-2 propanal et paratolyl-1 propanone-2 : le paratolyl-1 propène E dont la préparation a été décrite précédemment est traité par l'iode et l'oxyde jaune de mercure en présence d'éther saturé d'eau selon la méthode de TIFFENEAU (60). On obtient, après extraction, un mélange de paratolyl-2 propanal (90 %) et de paratolyl-1 propanone-2 (10 %). L'aldéhyde est identifié par son spectre de RMN donné plus loin, la cétone est identifiée par CPV, son temps de rétention est égal à celui du produit d'oxydation chromique du paratolyl-1 propanol-2 décrit précédemment.

- la préparation des produits susceptibles de se former par transposition des phényl-2 époxy-2,3 butanes 5 et 6 a été décrite dans un mémoire précédent. (I6)

- paratolyl-3 butanone-2 : obtenue par oxydation chromique des paratolyl-3 butanol-2 thréo et érythro dont la préparation a été décrite précédemment. Cette cétone a également été obtenue en traitant le paratolyl-2 butène-2 Z par l'iode et l'oxyde jaune de mercure selon la méthode de TIFFENEAU (60). Son spectre est donné plus loin.

- méthyl-2 paratolyl-2 propanal : formé lors des transpositions des époxydes 7 et 8 par AlCl_3 , cet aldéhyde est d'abord isolé par chromatographie sur gel de silice MERCK avec l'éluant éther de pétrole-éther (95-5) puis identifié par son spectre de RMN donné plus loin.

- phényl-2 cyclopentanone : préparée selon les indications de la littérature (II).

- (phényl-1 cyclopentyl) méthanal : la transposition de l'époxyde 10 par AlCl_3 donne 93 % de cet aldéhyde et 7 % de phényl-2 cyclohexanone. La réduction de ce mélange par LiAlH_4 est totale et donne 7 % de phényl-2 cyclohexanols cis et trans et 93 % d'un alcool dont le temps de rétention est identique à celui du (phényl-1 cyclopentyl) méthanol décrit dans la littérature. (II)

- (cyclohexyl-1 cyclopentyl) méthanal : cet aldéhyde, qui est le principal produit de la transposition de l'époxyde 11 par AlCl_3 , est séparé de la cyclohexyl-2 cyclohexanone par chromatographie sur colonne de gel de silice MERCK avec l'éluant éther de pétrole-éther (95-5) puis identifié par son spectre de RMN donné plus loin. DNPH F = 155 °C

- cyclohexyl-2 cyclopentanone : préparée selon la méthode décrite précédemment.

B. TRANSPOSITION DES EPOXYDES

1° transpositions par AlCl_3

On prépare une solution 0,2 molaire, dans l'éther éthylique anhydre, de chlorure d'aluminium resublimé juste avant l'emploi. Une millimole d'époxyde en solution dans 5 ml d'éther anhydre est ajoutée rapidement et sous agitation à la solution de chlorure d'aluminium maintenue à 20 °C. Pour doser les produits de transposition on verse le mélange réactionnel

dans une solution froide de soude à 10 % puis on extrait à l'éther, lave avec une solution saturée de NH_4Cl puis à l'eau jusqu'à pH neutre et sèche sur Na_2SO_4 . Nous avons constaté par des prélèvements effectués après deux minutes et cinq minutes de réaction que tous les époxydes ont complètement réagi après deux minutes. Nous avons constaté par ailleurs qu'en réalisant les transpositions par AlCl_3 à la température du reflux de l'éther au lieu de 20 °C ou en présence d'un large excès de chlorure d'aluminium on modifie quelque peu les proportions relatives des produits carbonylés. Lorsque l'extraction est faite plusieurs heures après l'addition des réactifs la proportion des produits de condensation augmente de façon sensible pour certains époxydes. Les résultats figurant dans le tableau I sont obtenus dans les conditions standard : concentration 0,1 mole/litre en AlCl_3 et en époxyde, température 20 °C, extraction après cinq minutes de réaction.

2° cinétiques de transposition par ZnCl_2 :

Les réactions sont réalisées dans l'éther anhydre et avec ZnCl_2 anhydre. Ainsi que nous l'avons mentionné dans la partie théorique, la détermination de l'ordre de la réaction par rapport au chlorure de zinc a nécessité, pour chaque époxyde, la réalisation de plusieurs cinétiques avec des concentrations différentes en ZnCl_2 , comprises entre $5 \cdot 10^{-2}$ et $2 \cdot 10^{-2}$ mole/litre. La concentration en ZnCl_2 est vérifiée par la méthode de CHARPENTIER VOLHARD. De même, pour déterminer l'ordre de la réaction par rapport à l'époxyde nous avons réalisé au minimum deux expériences avec une concentration donnée en ZnCl_2 et des concentrations différentes en époxyde. La technique est la suivante : la quantité convenable d'époxyde, en solution dans l'éther éthylique est ajoutée rapidement à la solution de chlorure de zinc dans un récipient thermostaté à 20 °C. Une agitation est maintenue pendant toute la durée de la réaction. A des intervalles de temps variables selon la réactivité de l'époxyde étudié et les concentrations des réactifs on prélève 0,5 ml de la solution. Chaque prélèvement est versé rapidement dans 10 ml d'une solution de soude à 10 % à une température voisine de 0 °C. On extrait avec deux fois 5 ml d'éther, lave à l'eau et sèche sur Na_2SO_4 . La solution est analysée en CPV sans évaporation préalable. Pour l'époxyde II nous avons vérifié que les proportions relatives de cétone et d'aldéhyde sont constantes pendant toute la durée de la réaction. Nous avons observé que les époxydes étudiés ici ne donnent pas de produits

de condensation. La constante de vitesse expérimentale est déterminée d'après les pourcentages de réaction calculés pour chaque prélèvement.

Il aurait été intéressant de comparer la réactivité des époxy-1,2 cyclanes substitués à celle de l'époxy-1,2 cyclohexane et de l'époxy-1,2 cyclopentane mais ces derniers ne donnent que des produits de condensation avec AlCl_3 et ZnCl_2 . En présence de ZnCl_2 leur vitesse de réaction est très faible et n'obéit pas à la loi du premier ordre.

IV. PARTIE EXPERIMENTALE RELATIVE AU CHAPITRE III

A. Dosage du deutérium dans les produits de réduction par AlDCl_2 ou AlD_3 .

Le deutérium est dosé par RMN sur des fractions pures ou très riches en diastéréoisomère étudié, en intégrant les pics correspondant aux signaux en α et en β du OH par rapport aux protons des groupes phényle, hydroxyle, ou méthyle. Les spectres sont réalisés soit à 60 Mcps (appareils VARIAN ou JEOL) soit à 100 Mcps (appareil VARIAN HA 100). L'incertitude est de 5 %.

B. Synthèses :

Nous avons décrit la plupart des alcools nécessaires aux identifications à l'exception des aryl-1 propanol-2 d_1 -I résultant de la réduction des époxydes I et 3 par AlD_3 et du (cyclohexyl-1 cyclopentyl) méthanol formé à partir de l'époxyde II.

- phényl-1 propanol-2 d_1 -I thréo : la réduction par LiAlD_4 du phényl-1 époxy-1,2 propane (R,R) I donne un mélange contenant 5 % de phényl-1 propanol-1 et 95 % de phényl-1 propanol-2 d_1 -I thréo. Ce dernier est isolé par élution sur une colonne de gel de silice MERCK avec l'éluant éther de pétrole-éther (92-8). Le tosylate est préparé selon la méthode de CRAM (61) F = 92 °C Litt. (non deutérié) (62) F = 93,7-94 °C Litt. (63) F = 91-92 °C.

- phényl-1 propanol-2 d_1 -I érythro : la phényl-1 propanone-1 réduite par LiAlD_4 donne le phényl-1 propanol d_1 -I. Cet alcool est deshydraté en présence de KHSO_4 . On obtient un mélange de phényl-1 propènes d-I Z et E dans les proportions E/Z = 95/5. L'oléfine E isolée par chromatographie sur

silice MERCK activée au nitrate d'argent est 100 % d_1 -I d'après la RMN. Son époxydation par l'acide monoperphthalique (47) donne le phényl-I époxy-I,2 propane d_1 -I de configuration (R,R). Enfin la réduction de ce composé par $LiAlH_4$ donne le phényl-I propanol-2 d_1 -I de configuration érythro. Tosylate $F = 92\text{ }^\circ\text{C}$.

Les spectres de RMN des phényl-I propanol-2 thréo et érythro sont très voisins ; par contre ceux des tosylates correspondants donnés plus loin permettent leur identification sans ambiguïté d'après les signaux des protons $C_1 - H$.

- détermination de la configuration du phényl-I propanol-2 d_1 -I résultant de la réduction de l'époxyde 1 par AlD_3 .

Le mélange de phényl-I propanol-2 (96 %) et de phényl-I propanol-I (4 %) décrit dans le tableau IX est fractionné par élution sur une colonne de gel de silice MERCK avec l'éluant éther de pétrole-éther (92-8) ; on recueille d'abord le phényl-I propanol-I puis le phényl-I propanol-2 pur en CPV. Le tosylate de cet alcool est préparé selon la méthode de CRAM (61). Le spectre de ce tosylate est exactement superposable à celui du tosylate thréo obtenu précédemment : signal $C_1 - H$ thréo : doublet $\delta = 2,64-2,76$ ppm (signal $C_1 - H$ érythro : doublet $\delta = 2,84-2,92$ ppm).

- paratolyl-I propanol-2 d_1 -I thréo : la réduction du paratolyl-I époxy-I,2 propane 3 par $LiAlD_4$ donne un mélange composé de paratolyl-I propanol-2 (97 %) et de paratolyl-I propanol-I (3 %) dont on isole le premier alcool par élution sur silice dans les conditions décrites ci-dessus. Tosylate : $F = 49,5\text{ }^\circ\text{C}$

Le spectre de RMN est donné plus loin.

- étude du produit de la réduction de l'époxyde 3 par AlD_3 :

Cette réduction donne les paratolyl-I propanol-2 et paratolyl-I propanol-I dans le rapport 99/1. Le tosylate, préparé directement, est obtenu avec un bon rendement et donne le même point de fusion que précédemment ($F = 49,5\text{ }^\circ\text{C}$)

Nous avons préparé de la même façon le tosylate du paratolyl-I propanol-2 non deutérié ($F = 49,5\text{ }^\circ\text{C}$)

Les spectres des tosylates correspondant aux paratolyl-I propanol-2 d_1 -I thréo et au paratolyl-I propanol-2 non deutérié sont

pratiquement superposables ; celui résultant de la réduction de l'époxyde 3 par AlD_3 se distingue des deux premiers par le signal $\text{C}_1 - \text{H}$ qui est complexe. On y trouve le doublet des spectres précédents (2,84-2,95 ppm) et d'intensité inférieure à un proton et un signal à 2,53 ppm. Cela semble indiquer que nous avons affaire à un mélange thréo-érythro mais, à cause de la proximité du signal correspondant au CH_3 du groupement tosylo, l'intégration ne permet pas de déterminer les proportions des deux diastéréoisomères.

C. Préparation des réducteurs et techniques des réductions :

Le chlorure d'aluminium est fraîchement resublimé avant la préparation des réducteurs et la pureté de LiAlH_4 est contrôlée par la méthode de FELKIN (64). AlHCl_2 et AlDCl_2 sont préparés selon la méthode d'ELIEL (I) ; AlH_3 et AlD_3 selon la méthode de SCHLESINGER (65). La concentration des réducteurs est contrôlée par la méthode de FELKIN (64) avant leur emploi. La quantité d'époxyde utilisée varie de 500 mg à 1g. L'époxyde en solution est ajouté rapidement sous agitation à la solution réductrice maintenue à 0 °C sous atmosphère d'azote. Les volumes de solvant sont ajustés en fonction des concentrations des réactifs données dans les tableaux VIII et IX. La réduction est complète lorsqu'on hydrolyse le mélange réactionnel cinq minutes après l'addition des réactifs. L'extraction du mélange d'alcools est réalisée par la méthode habituelle. L'analyse chromatographique se fait sans évaporation préalable du solvant.

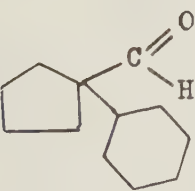
V - SPECTRES DE RMN

Formule	Protons	Nature du signal	Déplacement chimique δ en ppm
(B) <u>3</u> (A)	CH_3 (A) CH_3 (B) H (A) H (B) C_6H_4	doublet singulet multiplet doublet singulet	1,32 * 2,12 2,8 * 3,32 * 6,85
(B) <u>2</u> (A)	CH_3 (A) CH_3 (B) CH_2 H_2 C_6H_4	doublet singulet multiplet multiplet singulet	1,07-1,18 1,84 2,60 * 3,82 * 7,16
(B) <u>2</u> (A)	CH_3 (A) CH_3 (B) H $\emptyset$	doublet singulet quadruplet singulet	1,27-1,35 1,55 2,75 * 7,05
(B) <u>6</u> (A)	CH_3 (A) CH_3 (B) H $\emptyset$	doublet singulet quadruplet singulet	0,85-0,92 1,53 2,98 * 7,15

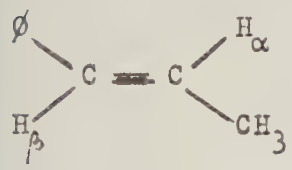
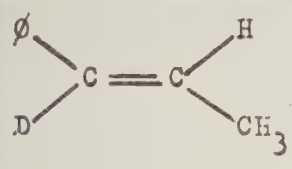
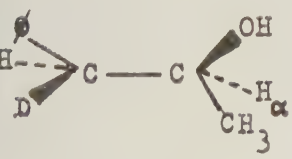
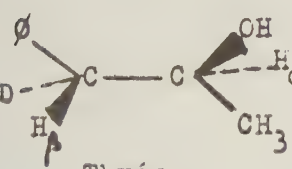
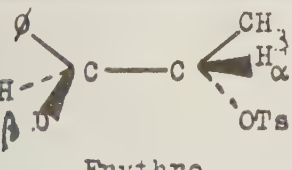
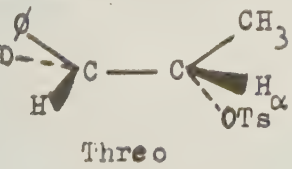
SPECTRES DE RMN suite

Formule	Protons	Nature du signal	Déplacement chimique δ en ppm
$ \begin{array}{c} \text{p-CH}_3\text{-C}_6\text{H}_4\text{-} \text{---} \text{C} \begin{array}{l} \diagup \text{O} \diagdown \\ \diagdown \text{CH}_3 \end{array} \text{---} \text{C} \begin{array}{l} \diagup \text{H} \\ \diagdown \text{CH}_3 \end{array} \\ \text{(C)} \quad \text{(B)} \qquad \qquad \text{(A)} \\ \text{7} \end{array} $	CH_3 (A)	doublet	1,35-1,45
	CH_3 (B)	singulet	1,61
	CH_3 (C)	singulet	2,48
	H	quadruplet	2,82 *
	C_6H_4	singulet	7,32
$ \begin{array}{c} \text{p-CH}_3\text{-C}_6\text{H}_4\text{-} \text{---} \text{C} \begin{array}{l} \diagup \text{O} \diagdown \\ \diagdown \text{CH}_3 \end{array} \text{---} \text{C} \begin{array}{l} \diagup \text{CH}_3 \\ \diagdown \text{H} \end{array} \\ \text{(C)} \quad \text{(B)} \qquad \qquad \text{(A)} \\ \text{8} \end{array} $	CH_3 (A)	doublet	0,85-0,90
	CH_3 (B)	singulet	1,52
	CH_3 (C)	singulet	2,30
	H	quadruplet	2,98 *
	C_6H_4	singulet	7,32
$ \begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{p-CH}_3\text{-C}_6\text{H}_4\text{-C-CH-CH}_3 \\ \quad \\ \text{OH} \quad \cdot \\ \text{(C)} \qquad \text{(B)} \quad \text{(A)} \end{array} $	CH_3 (A)	triplet	0,73 *
	CH_3 (B)	singulet	1,42
	CH_2	multiplet	1,65
	CH_3 (C)	singulet	2,28
	C_6H_4	multiplet	7,09
$ \begin{array}{c} \text{p-CH}_3\text{-C}_6\text{H}_4\text{-} \text{---} \text{C} \begin{array}{l} \diagup \text{O} \diagdown \\ \diagdown \text{CH}_3 \end{array} \text{---} \text{C} \begin{array}{l} \diagup \text{H} \\ \diagdown \text{CH}_3 \end{array} \\ \text{(C)} \quad \text{(B)} \qquad \qquad \text{(A)} \\ \text{thréo} \end{array} $	CH_3 (A)	doublet	1-1,12
	CH_3 (B)	doublet	1,19 *
	CH_3 (C)	singulet	2,28
	H_β	multiplet	2,60 *
	H_α	multiplet	3,7 *
	C_6H_4	singulet	7,05
$ \begin{array}{c} \text{p-CH}_3\text{-C}_6\text{H}_4\text{-} \text{---} \text{C} \begin{array}{l} \diagup \text{O} \diagdown \\ \diagdown \text{CH}_3 \end{array} \text{---} \text{C} \begin{array}{l} \diagup \text{H} \\ \diagdown \text{CH}_3 \end{array} \\ \text{(C)} \quad \text{(B)} \qquad \qquad \text{(A)} \\ \text{érythro} \end{array} $	CH_3 (A)	doublet	0,93-1,03
	CH_3 (B)	doublet	1,22-1,32
	CH_3 (C)	singulet	2,3
	H_β	multiplet	2,58 *
	H_α	multiplet	3,7 *
	C_6H_4	singulet	7

SPECTRES DE RMN suite

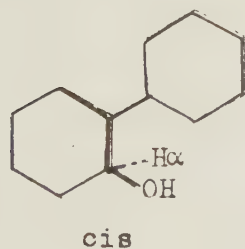
Formule	Protons	Nature du signal	Déplacement chimique en ppm
$\begin{array}{c} \text{p-CH}_3 - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{CH} - \text{C} \begin{array}{l} \nearrow \text{O} \\ \searrow \text{H} \end{array} \\ \\ \text{CH}_3 \\ \text{(B)} \quad \quad \text{(A)} \end{array}$	CH_3 (A) CH_3 (B) H C_6H_4 H aldéhydique	doublet singulet quadruplet multiplet doublet	1,12-1,15 2,28 2,84 * 7,1 7,75-7,87
$\begin{array}{c} \text{p-CH}_3 - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{C} \begin{array}{l} \nearrow \text{CH}_3 \\ \searrow \text{CH}_3 \end{array} - \text{C} \begin{array}{l} \nearrow \text{O} \\ \searrow \text{H} \end{array} \\ \text{(B)} \quad \quad \text{(A)} \end{array}$	$(\text{CH}_3)_2$ (A) CH_3 (B) C_6H_4 H aldéhydique	singulet singulet multiplet singulet	1,3- 2,30 7,14 * 9,5
$\begin{array}{c} \text{p-CH}_3 - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{CH} - \text{C} - \text{CH}_3 \\ \quad \quad \quad \\ \text{CH}_3 \quad \quad \quad \text{O} \\ \text{(C)} \quad \quad \quad \text{(B)} \quad \quad \quad \text{(A)} \end{array}$	CH_3 (B) CH_3 (A) CH_3 (C) H C_6H_4	doublet singulet singulet quadruplet singulet	1,20-1,32 1,90 2,27 3,60 * 7,02
	protons des cycles H aldéhydique	massif singulet	0,6 à 2,1 9,4

SPECTRES DE RMN suite

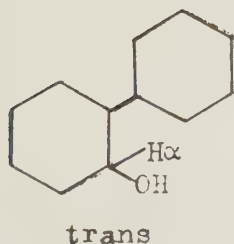
Formule	Protons	Nature du signal	Déplacement chimique δ en ppm
	CH_3 H_α H_β $\emptyset$	doublet multiplet multiplet singulet	1,73 - 1,85 6,06 ($\times$) 6,16 ($\times$) 7,13
	CH_3 H $\emptyset$	doublet quadruplet singulet	1,73 - 1,85 6,06 ($\times$) 7,13
 Erythro	CH_3 H_β H_α $\emptyset$	doublet doublet multiplet singulet	1,05 - 1,15 2,52 - 2,60 3,84 ($\times$) 7,1
 Threo	CH_3 H_β H_α $\emptyset$	doublet doublet multiplet singulet	1,05 - 1,15 2,54 - 2,64 3,84 ($\times$) 7,15
 Erythro	CH_3 CH_3 (Ts) H_β H_α $\emptyset$ C_6H_4 (Ts)	doublet singulet doublet multiplet singulet multiplet	1,18 - 1,29 2,38 2,84 - 2,92 4,68 ($\times$) 7,05 7,35 ($\times$)
 Threo	CH_3 CH_3 (Ts) H_β H_α $\emptyset$ C_6H_4 (Ts)	doublet singulet doublet multiplet singulet multiplet	1,19 - 1,29 2,38 2,64 - 2,76 4,68 ($\times$) 7,05 7,35 ($\times$)

Formule	Protons	Signal	Déplacement chimique
 (B) Threo (A)	CH ₃ (A)	doublet	1,19 - 1,29
	CH ₃ (B)	singulet	2,32
	CH ₃ (Ts)	singulet	2,45
	H (B)	doublet	2,85 - 2,95
	H (A)	quadruplet	4,76 (x)
	C ₆ H ₄	singulet	7,08
	C ₆ H ₄ (Ts)	multiplet	7,58 (x)

 (B) (A)	CH ₃ (A)	doublet	1,18 - 1,29
	CH ₃ (B)	singulet	2,32
	CH ₃ (Ts)	singulet	2,45
	CH ₂	doublet	2,84 - 2,95
	H _α	massif	4,77 (x)
	C ₆ H ₄	singulet	7,10
	C ₆ H ₄ (Ts)	multiplet	7,58 (x)



cycles	massif complexe	0,8 à 2
H _α	multiplet	4,05

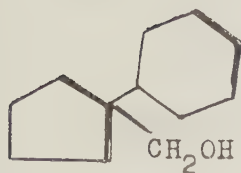


cycles	massif complexe	0,8 à 2
H _α	multiplet	3,35

Formule

Protons

Signal

Déplacement
chimique

cycles

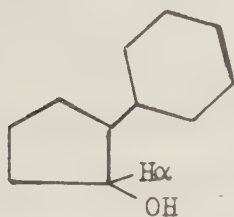
massif
complexe

0,8 à 1,9

CH₂

singulet

3,32



cis

cycles

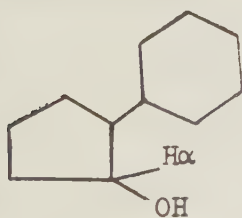
massif
complexe

0,8 à 2,2

H_α

singulet

4,15



trans

cycles

massif
complexe

0,8 à 2,2

H_α

singulet

3,92

(*) Les nombres affectés d'un astérisque correspondent au centre du signal.

BIBLIOGRAPHIE

- (1) E.L. ELIEL et W. DELMONTE, J.amer.chem.Soc., 1958,80,1744
- (2) L.W. TREVORY et B.G. BROWN, J.amer.chem.Soc., 1949,71,1675
- (3) M. MOUSSERON, M. MOUSSERON-CANET,
R. JACQUIER et R. ZAGDOUN, Bull.Soc.chim., 1952, p. 1042
- (4) D.B. KELLOM et D.Y. CURTIN, Abstracts papers, 122 nd
Meeting Americal Chemical Society
Atlantic City, N.J. September
1952, p. 23 M
- (5) R.E. PARKER et N.S. ISAACS, Chem. Rev., 1959,59,737
- (6) A. FELDSTEIN et C.A. VANDER WERF, J.amer.chem.Soc., 1954,76,1626
- (7) R. FUCHS et C.A. VANDER WERF, J.amer.chem.Soc., 1954,76,1631
- (8) R.C. WATERS et C.A. VANDER WERF, J.amer.chem.Soc., 1954,76,709
- (9) E.T. McBEE, C.E. HATHAWAY et
C.W. ROBERTS, J.amer.chem.Soc., 1956,78,3851
- (10) C.L. STEVENS et T.H. COFFIELD, J.amer.chem.Soc., 1958,80,1919
- (11) E. LAURENT et P. VILLA, Bull.Soc.chim., 1969, p. 249
- (12) E. LAURENT-DIEUZEIDE, Thèse de Doctorat es Sciences,
Montpellier, 1960
- (13) H.E. AUDIER, J.F. DUPIN et
J. JULLIEN, Bull.Soc.chim., 1966, p. 2811
- (14) A. BALSAMO, P. CROTTI, P. MACCHIA
et F. MACCHIA, Tetrahedron., 1973,29,199
- (15) J.L. NAMY, D. ABENHAİM et
G. BCIREAU, Bull.Soc.chim., 1971, p. 2943
- (16) R. GUYON et P. VILLA, Bull.Soc.chim., 1972, p. 1375

- (17) J. MATHIEU et R. PANICC, "Mécanismes réactionnels en Chimie Organique"
Ière édition, HERMANN, PARIS, 1972
a) p. 195 b) p. 723
- (18) J.L. PIERRE et H. HANDEL, Tetrahedron Letters, 1974, 2317
- (19) P. GORIN, J.C. MARCHON, J. TRANCHANT,
S. KOVACEVIC et J.P. MARSAULT, Bull.Soc.chim., 1970, p. 3790
- (20) E. WIBERG, Angew.Chem., 1952, 65, 20
- (21) E.C. ASHBY, F.R. DOBBS et H.P. HOPKINS, J.amer.chem.Soc., 1973, 95, 2833
- (22) H. NÖTH, Angew.Chem., 1961, 71, 371
- (23) N.L. PADDOCK, Nature., 1951, 167, 1070
- (24) H.C. BROWN et S. KRISNAMURTHY, J.amer.chem.Soc., 1972, 94, 7159
- (25) B. OTTAR, Acta chem.scand., 1947, 1, 283
- (26) G. ERLANDSSON, Arkiv Fysik., 1955, 2, 341
- (27) B. RICKBORN et J. QUARTUCCI, J.org.Chem., 1964, 29, 3185
- (28) H.O. HOUSE, J.amer.chem.Soc., 1954, 76, 1235
- (29) A.C. COPE, P.A. TRUMBULL et
E.R. TRUMBULL, J.amer.chem.Soc., 1958, 80, 2844
- (30) B.N. BLACKETT, J.M. COXON,
M.P. HARTSHORN et K.E. RICHARDS, J.amer.chem.Soc., 1970, 92, 2574
- (31) R.K. BLY et R.S. BLY, J.org.Chem., 1963, 28, 3165
- (32) M.P. HARTSHORN et D.N. KIRK, Tetrahedron., 1965, 21, 1547
- (33) H.O. HOUSE et D.J. REIF, J.amer.chem.Soc., 1957, 79, 6491
- (34) E.C. ASHBY et J. PRATHER, J.amer.chem.Soc., 1966, 88, 729
- (35) E.C. ASHBY et B. COOKE, J.amer.chem.Soc., 1968, 90, 1625
- (36) H.E. AUDIER, J.F. DUPIN et J. JULLIEN, Bull.Soc.chim., 1968, p. 3850
- (37) A.L. MORI, M.A. PORZIO et
L.L. SCHALEGER, J.amer.chem.Soc., 1972, 94, 5034

- (38) H.C. BROWN et K. ICHIKAWA, Tetrahedron., 1957,I,22I
- (39) P.T. LANSBURY, D.J. SCHARF et V.A. PATTISON, J.org.Chem., 1967,32,I748
- (40) E.L. ELIEL et M.N. RERICK, J.amer.chem.Soc., 1960,82,I362
- (41) D.C. AYRES et R. SAWDAYE, J.chem.Soc.(C)., 197I,44
- (42) E.S. GOULD, "Mechanism and Structure in Organic Chemistry"
HOLT, RINEHART and WINSTON, N.Y. 1959, p. 22I
- (43) D.H.R. BARTON, J.chem.Soc., 1953, p. 1027
- (44) C. BERTI, F. BOTTARI, P.L. FERRARINI et B. MACCHIA, J.org.Chem., 1965,30,409I
- (45) C. BERTI, F. BOTTARI, B. MACCHIA et F. MACCHIA, Tetrahedron., 1966,22,I89
- (46) A. BALSAMO, P. CROTTI, B. MACCHIA et F. MACCHIA, Tetrahedron., 1973,29,2I83
- (47) G.B. PAYNE, J.org.Chem., 1959,24,I354
- (48) D. PANSE, Thèse de Spécialité, Chimie Organique,
Faculté des Sciences de Montpellier,
1970
- (49) ORGANIC SYNTHESSES Collective, 2ème édition, JOHN WILEY et SONS Editeurs,
N.Y. 1967, Vol. I p. I85
- (50) W.H. TALLENT, J.org.Chem., 1956,2I,862
- (51) J.M. LEHN et J.J. RIEHL, Mol.Phys., 1964,8,33
- (52) R.C. FAHEY et C. SCHUBERT, J.amer.chem.Soc., 1965,87,5I72
- (53) C.H. de PUY, J.F. MORRIS, J.S. SMITH et R.S. SMAT, J.amer.chem.Soc., 1965,87,242I

- (54) W. HUCKEL, NEUNHOEFFER, GERCKE et FRANCK, *Ann.Chem.*, 1930,477,122
- (55) W. HUCKEL, *Ann.Chem.*, 1959,624,142
- (56) D.A. LYTTLE, E.J. JENSEN et W.A. STRUCK, *Anal.Chem.*, 1952,24,184
- (57) HAUSER, HUMPLETT et WEISS, *J.amer.chem.Soc.*, 1948,70,426
- (58) H.C. BROWN, CHANDRA P. GARG et
KWANG TING LIU, *J.org.Chem.*, 1971,36,387
- (59) NOLLER et ADAMS, *J.amer.chem.Soc.*, 1924,46,1889
- (60) M. TIFFENEAU et J. LEVY, *Bull.Soc.chim.*, 1931, p. 1738
- (61) D.J. CRAM, *J.amer.chem.Soc.*, 1949,71,3863
- (62) S. WINSTEIN, M. BROWN, K.C. SCHREIBER,
A.H. SCHLESINGER, *J.amer.chem.Soc.*, 1952,74,1140
- (63) S. WINSTEIN, P.E. KLINEDINST et
E. CLIPPINGER, *J.amer.chem.Soc.*, 1961,83,4986
- (64) H. FELKIN, *Bull.Soc.chim.*, 1951, p. 341
- (65) A.E. FINHOLT, A.C. BOND et
H.I. SCHLESINGER, *J.amer.chem.Soc.*, 1947,69,1199

DEUXIEME PARTIE

REDUCTIONS, PAR DIVERS AGENTS NUCLEOPHILES ET ELECTROPHILES,
DE CYCLANONES ET DE BUTANONES SUBSTITUEES.

I - INTRODUCTION

II - RAPPEL DES TRAVAUX ANTERIEURS

III - STEREOSELECTIVITE DES REDUCTIONS

- A - Réducteurs nucléophiles
- B - Réducteurs électrophiles
- C - Influence de LiBr sur la stéréosélectivité des réductions par LiAlH_4
 - 1°/ Résultats expérimentaux
 - 2°/ Interprétation

IV - VITESSES RELATIVES DES REDUCTIONS

- A - Réductions des cyclanones
 - 1°/ Influence du substituant
 - a) attaque axiale
 - b) attaque équatoriale
 - 2°/ Etude de l'état de transition en fonction du réducteur et du solvant
 - 3°/ Cas particulier de la triméthyl-3,3,5 cyclohexanone
- B - Réductions des butanones

V - CONCLUSION

INTRODUCTION

L'étude précédente sur les réductions d'époxydes par les nucléophiles : LiAlH_4 , LiBH_4 et $\text{LiB}(\text{Bu}-2)_3\text{H}$ (L. Sélectride) a mis en évidence l'influence de la taille du réducteur et de son état de dissociation sur la régiosélectivité de la réaction et sur sa vitesse. Nous avons observé aussi, de façon très générale, la variation importante de la régiosélectivité avec des réducteurs électrophiles comme AlH_3 et ses dérivés $\text{AlH}_2(\text{OR})$ et $\text{AlH}(\text{OR})_2$ de même qu'avec AlHCl_2 .

Les travaux sur la réduction des cétones par les agents nucléophiles sont très nombreux. Ils montrent en général que les cyclohexanones substituées donnent préférentiellement l'alcool équatorial et que les butanones substituées donnent préférentiellement l'alcool thréo. Ces résultats sont souvent discutés d'après la taille du substituant et du réducteur. Les quelques exemples de réductions par des réactifs électrophiles (1,2,3,4) montrent que les pourcentages d'alcool axial ou thréo sont plus importants que ceux obtenus avec LiAlH_4 . Il semble donc que la stéréosélectivité soit aussi fonction du caractère nucléophile ou électrophile du réducteur. C'est la raison pour laquelle nous étudions la réduction d'une série de cétones dans différents solvants par LiAlH_4 , LiBH_4 , $\text{LiB}(\text{Bu}-2)_3\text{H}$ considérés comme nucléophiles et par AlH_3 et AlHCl_2 considérés comme électrophiles.

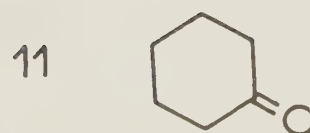
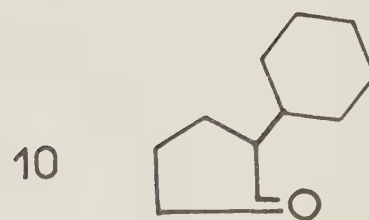
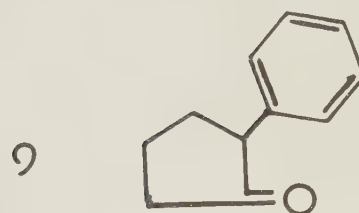
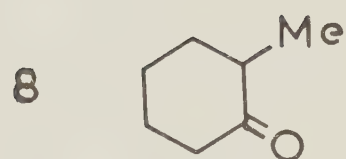
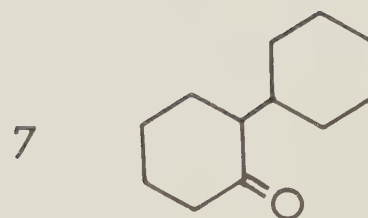
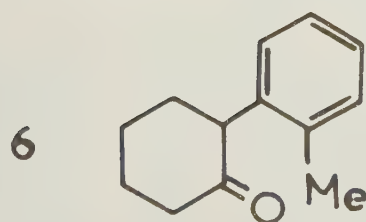
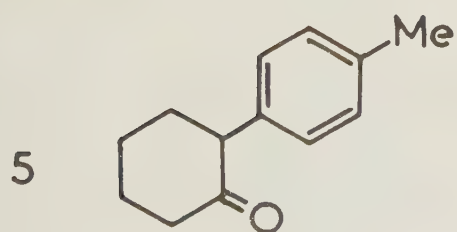
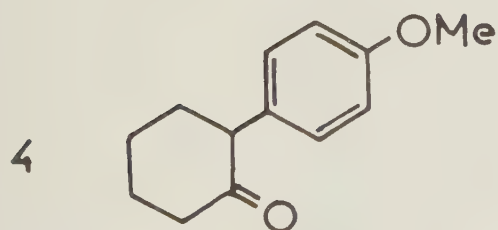
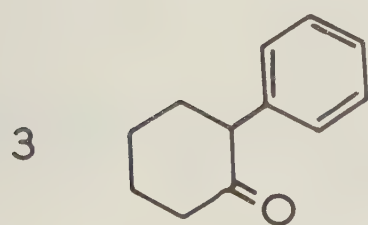
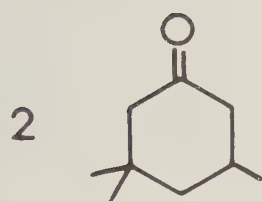
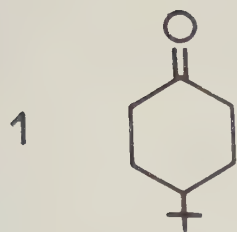
L'étude des époxydes ayant souligné le rôle électrophile de l'ion Lithium, il nous a paru intéressant de rechercher si l'addition d'un sel de lithium modifiait la stéréosélectivité dans le même sens que les réducteurs électrophiles.

La réduction des cyclanones et des butanones substituées a été généralement discutée en se basant uniquement sur les proportions d'alcools formés. Bien que la plupart des réactions soient pratiquement instantanées, ELIEL (5,6) a essayé de comparer les vitesses de réduction des cétones par la méthode des réactions compétitives. Nous avons appliqué cette méthode dans différents solvants avec une reproductibilité satisfaisante lors des réductions par LiAlH_4 , LiBH_4 et le L. Sélectride. Les résultats sont plus discutables avec AlH_3 . Les risques d'épimérisation n'ont pas permis d'appliquer cette technique avec AlHCl_2 .

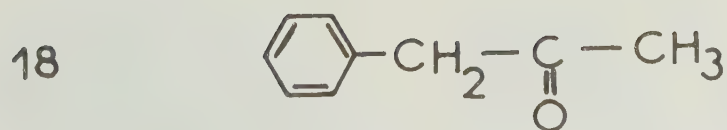
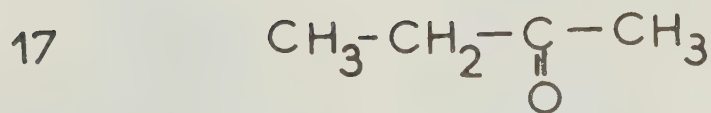
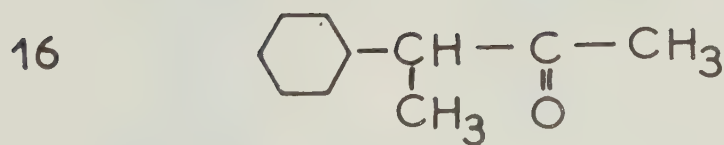
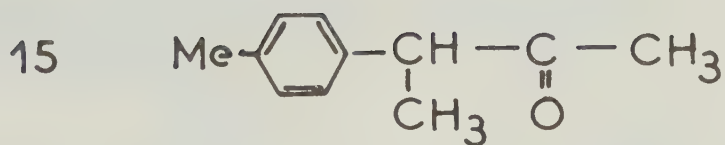
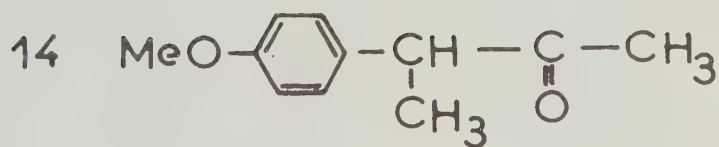
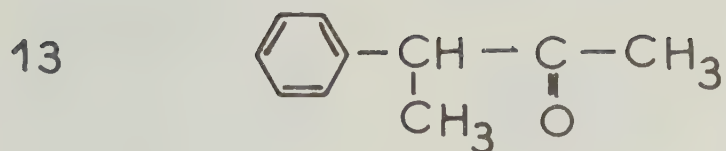
Parmi les cyclanones étudiées nous avons choisi comme référence la tertio-butyl-4 cyclohexanone à cause de sa structure rigide bien connue et nous l'avons comparée à une série de cyclanones substituées par des groupements de taille et de nature différentes pour mettre en évidence les facteurs stériques et électroniques éventuels. En comparant les cyclopentanones α -substituées à leurs homologues cyclohexaniques, nous avons espéré des informations sur l'influence de l'orientation des substituants et de la nature du cycle. Compte tenu des nombreux travaux réalisés sur la phényl-3 butanone-2, nous avons jugé utile de comparer sa réactivité, non seulement à celle des cyclanones, mais aussi à celle de cétones acycliques substituées.

Nous indiquons dans les pages suivantes les formules des dix-huit cétones étudiées.

CYCLANONES



CETONES ACYCLIQUES



II - RAPPEL DES TRAVAUX ANTERIEURS

Avant d'exposer nos résultats nous rappellerons sommairement les principales idées proposées dans la littérature sur les réactions d'addition des cétones.

La stéréochimie de la réduction des cyclohexanones par les hydrures complexes a d'abord fait l'objet d'une règle empirique formulée par BARTON (7) selon laquelle les cyclohexanones non encombrées donnent principalement l'alcool équatorial tandis que l'alcool axial est obtenu de façon prépondérante avec les cyclohexanones encombrées. Sur les cétones acycliques la première interprétation du rapport des alcools diastéréoisomères thréo et érythro obtenus dans les réductions ou les additions d'organométalliques a été énoncée par CRAM (8) en se basant sur les effets polaires et le volume des réactifs et des substituants.

DAUBEN, FONKEN et NOYCE (9), en étudiant les cyclohexanones, considèrent que l'alcool équatorial est plus stable que l'axial et proposent une autre formulation de la règle de BARTON : la réduction des cétones non encombrées est soumise au "product development control" c'est-à-dire que l'alcool thermodynamiquement le plus stable est l'alcool majoritaire. La réduction des cétones encombrées est régie par le "steric approach control", c'est-à-dire que le réducteur attaque rapidement le carbonyle du côté le plus dégagé.

L'utilité du concept de "product development control" est très controversée. Pour RICHER (10) le déroulement des réductions des cétones dépend uniquement des facteurs stériques ; cependant, au cours d'une étude de vitesses de réductions compétitives, ELIEL (6) a montré que l'hypothèse de RICHER ne peut pas être retenue pour toutes les cyclohexanones.

L'idée de "product development control" implique un état de transition proche des produits tandis que le "steric approach

control" implique un état de transition proche du substrat. Les concepts précédents ont le défaut, selon CHEREST et FELKIN (II), de ne pas expliquer, dans une théorie globale, le comportement des cyclanones et celui des cétones acycliques. Ces auteurs énoncent, pour toutes les cétones, les quatre postulats suivants :

- l'état de transition est proche du substrat
- les tensions de torsion impliquant des liaisons partielles dans l'état de transition représentent une partie importante des tensions même si le degré de liaison est assez faible.
- les interactions stériques prédominantes sont celles qui interviennent entre le groupement R lié au carbonyle et le groupement entrant R'.
- les effets polaires stabilisent les conformations dans lesquelles le nucléophile entrant R' se trouve éloigné des groupes électronégatifs.

Dans une étude plus récente (I2) ces auteurs suggèrent que le déroulement stérique de la réaction dépend de l'importance relative des contraintes stériques dans un état de transition E conduisant à l'alcool équatorial et des tensions de torsion dans un état de transition A correspondant à l'alcool axial. Cette théorie s'appliquerait aux cétones acycliques et remplacerait les hypothèses précédemment formulées par CRAM (8) et KARABATSOS (I3).

Cependant plusieurs études de LAMATY et collaborateurs sur les additions de nucléophiles au groupe carbonyle (I4 à 20) ont montré que la position de l'état de transition sur la coordonnée de réaction dépend du réactif considéré : cet état serait proche des produits avec BH_4^- et CN^- et proche du substrat avec SO_3^{--} et NH_2OH . Mais ces auteurs soulignent que, pour un nucléophile donné, la position de l'état de transition dépend de la cétone.

CALVET et LEVISALLES (2I), considérant la vitesse de réduction de céto-3 stéroïdes par le tritertiobutoxyhydruroaluminate de lithium dans le THF, montrent que, dans ces réactions, l'attaque équatoriale n'implique pas nécessairement un état de transition proche du

substrat. Par des calculs thermodynamiques basés sur les variations du rapport des alcools diastéréoisomères en fonction de la température, CENSE (22) conclut que l'attaque axiale dans les réductions par LiAlH_4 des cyclohexanones substituées implique un état de transition proche des produits.

ASHBY (23) pense que les concepts de "steric approach control" et de tension de torsion s'avèrent insuffisants pour expliquer le renversement de stéréosélectivité observé au cours des réactions d'addition de triméthylaluminium sur les cyclohexanones dans le benzène lorsque le rapport $(\text{R}_3\text{Al})/(\text{cétone})$ passe de 1 à 2. ASHBY interprète ce résultat en envisageant un effet de compression entre le groupe carbonyle complexé et les hydrogènes ou les substituants en α du carbonyle.

KLEIN (24) a récemment souligné l'importance des facteurs électroniques sur les cyclohexanones substituées : pour ces cétones les liaisons C - C du cycle en β sont capables de s'hyperconjuguer avec le carbonyle. Il en résulte une plus grande densité électronique sur la face qui subit l'attaque équatoriale et cela explique, au moins en partie, que les réactifs électrophiles s'approchent préférentiellement sur cette face tandis que les nucléophiles provoquent l'attaque axiale. Une étude semblable sur la butanone (25) montre une dissymétrie des deux faces du carbonyle. On pense que ces "facteurs orbitaux" peuvent avoir une influence parfois supérieure à celle des facteurs stériques.

Le résumé précédent montre qu'il existe encore des divergences entre les théories proposées pour la réactivité des cétones. Il paraît nécessaire de chercher à préciser l'importance relative des facteurs stériques et des facteurs orbitaux qui n'ont été introduits qu'à une époque récente dans les discussions. Nous avons également observé que les hypothèses concernant l'état de transition sont très différentes selon les auteurs et parfois complètement opposées.

Nous disposons d'une gamme de réactifs et de substrats susceptibles de permettre une étude de l'importance des facteurs stériques et orbitales sur la stéréosélectivité des réductions. Plusieurs auteurs (16,21) ont souligné que le manque de données cinétiques est la cause essentielle des incertitudes qui subsistent à l'heure actuelle sur le mécanisme de la réduction des cétones par les hydrures métalliques. De telles informations ne peuvent être fournies que par des réactions compétitives. Cette méthode doit contribuer à mettre en évidence non seulement l'influence des facteurs stériques et électroniques mais aussi la variation du caractère "proche des produits" ou "proche du substrat" de l'état de transition en fonction du réducteur.

Nous exposerons d'abord nos résultats sur la stéréosélectivité des réductions puis les données de l'étude cinétique.

III - STEREOSELECTIVITE DES REDUCTIONS

A - Réducteurs nucléophiles.

Ainsi que le montre le tableau I (page 91) les réducteurs nucléophiles relativement peu volumineux tels que LiAlH_4 et LiBH_4 donnent généralement comme produit majoritaire l'alcool équatorial avec les cyclanones et l'alcool thréo avec les butanones. Le L. Sélectride donne, conformément aux résultats de la littérature (26), une réduction pratiquement stéréospécifique en faveur de l'alcool axial pour les cyclanones ; un accroissement sensible de la proportion d'alcool thréo est observé avec les butanones.

Pourcentages relatifs des alcools diastéréoisomères obtenus en réduisant les cétones par les réducteurs nucléophiles.

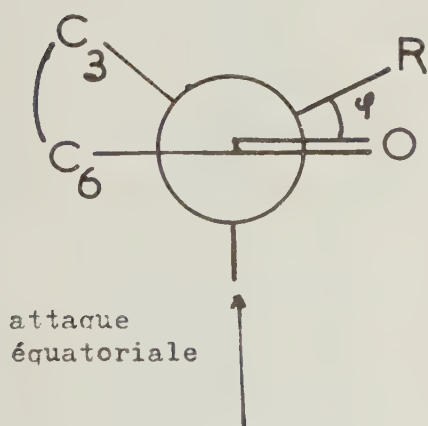
La température est 0°C pour les réductions dans l'éther et le THF, et 20 °C dans le mélange eau-dioxanne 50-50. Les concentrations initiales sont 0,1 mole/litre en cétone et 0,1 mole/litre en réducteur.

Solvant	Ether		THF			Eau-dioxanne 50-50
Réducteur	LiAlH ₄	LiBH ₄	LiAlH ₄	LiBH ₄	L.Sélectride	LiBH ₄
Cétone	Cyclanones : valeur du rapport : (Alcool équatorial)/(alcool axial)					
<u>1</u>	90/10	93/7	90/10	92/8	7/93	92/8
<u>2</u>	43/57	53/47	78/22	43/57	2/98	35/65
<u>3</u>	72/28	71/29	73/27	70/30	0/100	75/25
<u>4</u>	75/25	70/30	73/27	68/32	0/100	75/25
<u>5</u>	71/29	69/31	75/25	71/29	0/100	78/22
<u>6</u>	86/14	79/21	89/11	84/16	1/99	85/15
<u>7</u>	65/35	53/47	69/31	70/30	3/97	65/35
<u>8</u>	71/29	69/31	75/25	70/30	1/99	75/25
<u>9</u>	63/37	57/43	71/29	62/38	0/100	58/42
<u>10</u>	58/42	44/56	76/24	58/42	2/98	48/52
Butanone-2 substituées :						
Valeur du rapport : (alcool thréo)/(alcool érythro)						
<u>13</u>	70/30	60/40	82/18	80/20	94/6	70/30
<u>14</u>	70/30	70/30	83/17	75/25	93/7	71/29
<u>15</u>	70/30	70/30	85/15	75/25	97/3	70/30
<u>16</u>	62/38	47/53	65/35	69/31	78/22	64/36

L'étude des époxydes a souligné les grandes exigences stériques du L. Sélectride. Les résultats rapportés ici en sont une illustration supplémentaire car, d'après les figures 1, 2 et 3 représentant les conformations privilégiées des cétones dans la réduction, les gênes stériques des substituants sont beaucoup plus grandes dans l'approche du réducteur du côté conduisant à l'alcool axial ou à l'alcool thréo que dans l'approche sur l'autre face du carbonyle.

attaque
axiale

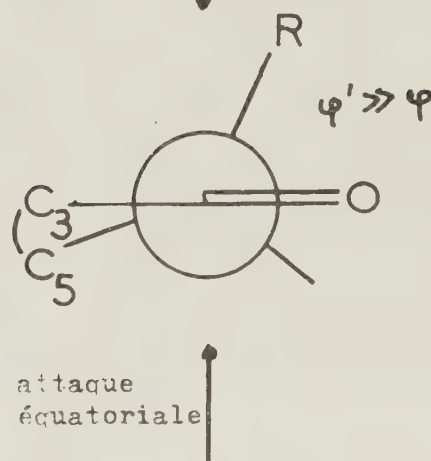
attaque
axiale



attaque
équatoriale

Cyclohexanones
 α -substituées

Figure 1



attaque
équatoriale

Cyclopentanones
 α -substituées

Figure 2

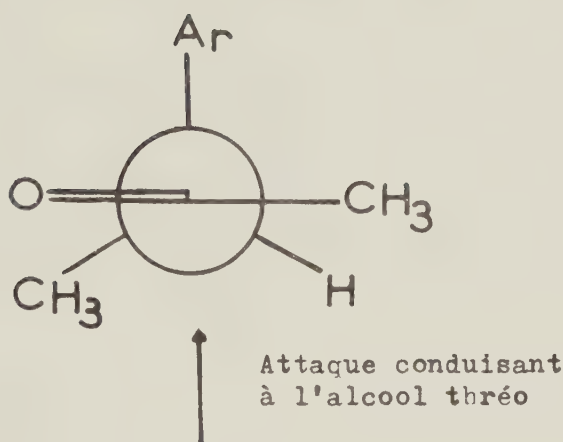


Figure 3

Le comportement de LiBH_4 et de LiAlH_4 mérite des commentaires plus détaillés. Ces réducteurs sont plus petits que le L. Sélectride et peuvent s'approcher au dessus du plan du carbonyle dans les figures 1, 2 et 3. Parmi les cyclanones étudiées la gêne stérique à cette approche est la plus faible pour la tertibutyl-4 cyclohexanone 1 et la plus grande pour la triméthyl-3,3,5 cyclohexanone 2 à cause du méthyle axial sur le carbone C_3 .

Le groupement R des cyclanones α -substituées défavorise l'attaque axiale d'autant plus que R est plus volumineux ou que l'angle ($\text{C}_2 - \text{R}$, $\text{C}_1 - \text{O}$) est plus grand. C'est bien ce que l'on observe, d'une part entre les cétones 1 et 2 ; 1 et 3 ; 4, 5, 6 ; 3 et 7 ; 9 et 10 ; d'autre part entre 3 et 9 ; 7 et 10. Ces considérations n'expliquent pas qu'avec les cyclohexanones l'alcool équatorial soit majoritaire mais la

theorie des facteurs orbitaux indique que, sur ces cétones, la densité électronique au dessous du plan du carbonyle est la plus grande (24) ce qui défavorise la formation d'alcool axial. On doit alors admettre que les exigences stériques du L. Sélectride l'emportent de loin sur les facteurs électroniques.

Les seules informations sur la dissymétrie électronique du carbonyle, pour les cétones acycliques, ne concernent que la butanone-2 (25) et il nous paraît difficile de les extrapoler aux butanones substituées. Mais les exigences stériques de la conformation privilégiée représentée dans la figure 3 sont une explication à la formation prépondérante de l'alcool thréo. Il faut aussi considérer, pour les aryl-3 butanone-2, les répulsions du groupement aryle qui obligent le nucléophile à s'approcher du côté conduisant à l'alcool thréo. C'est la raison pour laquelle les cétones I3, I4, I5 donnent toujours un pourcentage d'alcool thréo plus élevé que la cyclohexyl-3 butanone-2 I6. Pour cette dernière les gênes stériques du cyclohexyle sur le carbone 3 et du méthyle sur le carbone 2 conduisent à envisager, à partir de la conformation de la figure 3, une rotation autour de la liaison $C_2 - C_3$ pour minimiser ces interactions. Comme nous le verrons dans la discussion des vitesses de réduction, cette rotation défavorise la formation de l'alcool thréo.

B - Réducteurs électrophiles.

Les résultats obtenus avec les réducteurs électrophiles AlH_3 et $AlHCl_2$ sont résumés dans le tableau II (page 95). Afin de faciliter la comparaison avec les réducteurs nucléophiles nous avons rappelé dans la première colonne, le rapport d'alcools diastéréoisomères que donnent les réductions par $LiAlH_4$.

TABLEAU II

Réductions des cyclanones par les agents électrophiles.

Valeurs du rapport : (alcool équatorial)/(alcool axial)

Température 0°C ; concentration initiale en cétone : 0,1 mole/litre

Solvant Réducteur	Ether			THF	
	LiAlH ₄	AlH ₃ en excès (a)	AlH ₃ en défaut (b)	AlHCl ₂ (c)	AlHCl ₂ (c)
Cétone					
<u>1</u>	90/10	85/15	79/21	78/22	81/19
<u>2</u>	43/57	42/58	24/76	13/87	13/87
<u>3</u>	72/28	70/30	60/40	44/56	51/49
<u>4</u>	75/25	64/36	59/41	37/63	46/54
<u>5</u>	71/29	68/32	55/45	37/63	48/52
<u>6</u>	86/14	72/28	70/30	71/29	76/24
<u>7</u>	65/35	52/48	48/52	35/65	33/67
<u>8</u>	71/29	62/38	59/41	57/43	59/41
<u>9</u>	63/37	50/50	41/59	53/47	45/55
<u>10</u>	58/42	57/43	44/56	53/47	45/55

Réductions des butanone-2 substituées dans l'éther.

Valeurs du rapport : (alcool thréo)/(alcool érythro)

Réducteur Cétone	LiAlH ₄	AlH ₃ (a)	AlHCl ₂
<u>13</u>	70/30	74/26	86/14
<u>14</u>	70/30	75/25	86/14
<u>15</u>	70/30	75/25	86/14
<u>16</u>	62/38	62/38	69/31

(a) 2 moles de AlH₃ par mole de cétone.(b) 1 mole de AlH₃ pour 4 moles de cétone.(c) 4 moles de AlHCl₂ pour 1 mole de cétone.

L'emploi de AlH_3 en défaut rend probable l'intervention, à côté de AlH_3 , des espèces $\text{AlH}_2(\text{OR})$ et $\text{AlH}(\text{OR})_2$. Une épimérisation est susceptible de se produire au cours des réductions par AlHCl_2 ; nous avons contrôlé qu'elle n'a pas lieu dans les conditions du tableau II (grand excès de réducteur par rapport à la cétone).

Au cours de l'étude des époxydes nous avons classé le caractère électrophile croissant des réducteurs dans l'ordre : $\text{AlH}_3 < \text{AlH}_2(\text{OR}) < \text{AlH}(\text{OR})_2 < \text{AlHCl}_2$. Nous constatons qu'avec les cyclanones l'alcool axial est d'autant plus abondant que le réducteur est plus électrophile ; avec les cétones 2, 3, 4, 5, 7, cet alcool devient même majoritaire dans la réduction par AlHCl_2 . Sur les butanones substituées l'accroissement de l'électrophilie va de pair avec l'augmentation du pourcentage d'alcool thréo.

Lors des réductions par les agents électrophiles, les facteurs électroniques semblent jouer un rôle important. La variation du rapport (alcool équatorial)/(alcool axial) avec l'électrophilie du réducteur peut s'expliquer, conformément à la théorie des facteurs orbitales, par la variation de la densité électronique sur la face qui subit l'attaque équatoriale. La coordination des électrophiles, qui précède la réduction (I), a pour effet de diminuer la densité électronique sur cette face d'autant plus que l'électrophilie du réactif est plus grande. L'attaque équatoriale est alors plus facile qu'avec les réducteurs nucléophiles.

Nous ne pouvons pas discuter l'influence des facteurs orbitales sur les butanones substituées, faute de données. Nous remarquerons cependant que l'augmentation du pourcentage d'alcool thréo avec l'électrophilie est importante pour les aryl-3 butanone-2 13, 14, 15 et faible pour la cyclohexyl-3 butanone-2 16. Plus le réactif est électrophile, plus la conformation représentée par la figure 3 est favorisée à cause de la stabilisation apportée par le groupement aryle à la charge positive du carbone, ce qui accroît le pourcentage d'alcool thréo. Le groupement cyclohexyle ne peut produire cet effet ; c'est probablement la raison pour laquelle la stéréosélectivité des réductions de la cétone 16 est peu sensible à l'électrophilie du réactif.

C- Influence de LiBr dans les réductions par LiAlH_4 .

Dans les discussions précédentes nous avons abordé le rôle électrophile de l'ion lithium. Pour tenter de mieux connaître son importance nous avons réduit quelques cétones par LiAlH_4 (*) en présence de quantités variables de bromure de lithium.

1°/ Résultats expérimentaux.

Les nombres du tableau III (page 98) permettent les constatations suivantes :

- lors des réductions par LiAlH_4 dans l'éther, la présence de LiBr entraîne, avec les cyclanones, une augmentation du pourcentage d'alcool axial et, avec les butanones substituées, une diminution du pourcentage d'alcool thréo.

Nous sommes ici en désaccord avec ELIEL (6) qui, lors d'un essai analogue avec la triméthyl-3,3,5 cyclohexanone 2, n'observe aucune modification de stéréosélectivité. Or les effets que nous rapportons paraissent significatifs car les variations observées sont nettement supérieures à la marge d'incertitude (évaluée à 1 % d'après la reproductibilité) sur les pourcentages d'alcool axial. De plus ils concernent dix cétones dont la cétone 2.

- avec les cyclanones le pourcentage d'alcool axial reste pratiquement le même lorsque le rapport $(\text{LiBr})/(\text{LiAlH}_4)$ passe de 1 à 5, dans l'éther éthylique.

- les essais effectués avec LiAlH_4 dans le THF sur des cyclanones révèlent que la proportion d'alcool axial augmente fortement lorsque $(\text{LiBr})/(\text{LiAlH}_4)$ passe de 1 à 5

2°/ Interprétation

Si on se limitait aux résultats observés avec les cyclanones on serait tenté de les interpréter par le rôle électrophile de

(*) Des essais analogues sur les réductions par LiBH_4 ne révèlent aucune influence de LiBr sur la stéréosélectivité.

TABLEAU III

Pourcentages d'alcool axial ou thréo obtenus dans les réductions par LiAlH_4 en présence de bromure de lithium.

Conditions générales : température : 0°C

Concentration initiale en réducteur : 0,05 mole/litre

Concentration initiale en cétone : 0,05 mole/litre

$\frac{\text{LiBr}}{\text{LiAlH}_4}$		0	I	5
Solvant	Cétone			
Ether	<u>1</u>	10	11,5	11,5
	<u>2</u>	57	66,5	68
	<u>3</u>	28	43,5	43,5
	<u>7</u>	35	56	57,5
	<u>8</u>	29	43,5	45
	<u>9</u>	37	56	58
	<u>13</u>	70	69,5	66,5
	<u>14</u>	70	65	60
	<u>15</u>	70	65	62
	<u>16</u>	62	54	48
THF	<u>3</u>	26,5	31,5	41
	<u>7</u>	31	34	42
	<u>8</u>	26	29	39

l'ion Li^+ qui agirait de la façon précédemment décrite pour AlH_3 ou AlHCl_2 , en diminuant la densité électronique sur la face qui subit l'attaque équatoriale. Mais avec les butanones le pourcentage d'alcool thréo diminue en présence de LiBr alors qu'il augmente lorsqu'on passe de LiAlH_4 à AlHCl_2 .

Pour rendre compte des phénomènes observés à la fois avec les cyclanones et avec les butanones il paraît nécessaire de considérer, en même temps que l'influence électrophile de l'ion lithium déjà signalée dans la littérature (29,30), le rôle joué par les ions Br^- introduits dans le milieu réactionnel.

Sans parler d'addition de Br^- sur le carbonyle on peut envisager une compétition entre Br^- et le réducteur dans l'approche de la cyclanone sur la face où la densité électronique est la plus faible (approche axiale) -et sur le côté de l'aryl-3 butanone-2 où la répulsion polaire du groupement aryle est moindre (côté conduisant à l'alcool thréo). Avec les cyclanones cette compétition diminue la probabilité d'attaque axiale du réducteur. Dans le cas des butanone-2 c'est la probabilité d'attaque conduisant à l'alcool thréo qui devient plus faible.

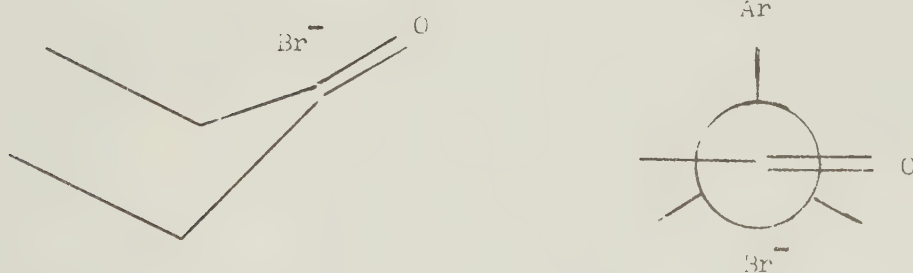


Figure 4

Ainsi le rôle électrophile de l'ion lithium et le rôle nucléophile de l'ion bromure contribueraient ensemble à l'augmentation du pourcentage d'alcool axial. Ces deux ions auraient au contraire des effets antagonistes dans la formation de l'alcool thréo. Nos résultats montrent en effet que les variations de stéréosélectivité provoquées par l'addition de LiBr sont plus grandes pour les cyclohexanones que pour les butanone-2 substituées.

On peut proposer une explication au fait que, dans le THF, la variation de stéréosélectivité va de pair avec l'augmentation du rapport $(\text{LiBr})/(\text{LiAlH}_4)$ alors que dans l'éther éthylique elle est maximale dès que ce rapport est égal à 1.

Pour que Li^+ joue son rôle électrophile, une molécule de cétone doit se substituer à l'une des molécules participant à la coquille de solvation (28). Il y a donc une compétition entre la cétone et le solvant dans la coordination à l'ion Lithium. Si l'on augmente la concentration en Li^+ la proportion de molécules de cétones complexées s'accroît aussi ce qui contribue à modifier la stéréosélectivité. Puisque le THF est plus basique, l'ion Lithium y est plus solvate que dans l'éther. Ainsi la compétition entre le solvant et la cétone est plus favorable à cette dernière dans l'éther et l'on peut penser que dans ce milieu la presque totalité des molécules de cétones est coordonnée à l'ion Lithium lorsque le rapport $(\text{LiBr})/(\text{cétone})$ est égal à 1.

IV - VITESSES RELATIVES DES RÉDUCTIONS

A - Réduction des cyclanones.

Parmi les nombreuses données du tableau IV (page III) nous dégagerons les données suivantes :

- la cyclohexanone et la tertio-butyl-4 cyclohexanone ont des constantes de vitesse de réduction globales voisines
- une nette diminution de réactivité est observée,

Vitesses relatives de réduction des cyclanones.
 Les vitesses sont déterminées à 20 °C dans le mélange eau-dioxanne et à 0°C dans les autres solvants.
 Le réducteur est ajouté avec un défaut de 55 % à une solution 0,2 molaire en chaque cétone.

Réducteur Solvant	LiAlH ₄ Ether			LiBH ₄ Ether			LiBH ₄ THF			Eau-dioxanne 50-50			L.Sélectride THF			AlH ₃ Ether		
	k	k _e	k _a	k	k _e	k _a	k	k _e	k _a	k	k _e	k _a	k	k _e	k	k	k _e	k _a
<u>I</u>	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
<u>2</u>	0,58	3,34	0,27	0,12	0,77	0,06	0,06	0,41	0,02	0,03	0,28	0,01	1	1,05	0,19	0,62	0,08	0,08
<u>3</u>	0,80	2,28	0,64	0,37	1,54	0,28	0,48	1,85	0,37	0,35	1,01	0,30	0,39	0,42	0,62	0,96	0,53	0,53
<u>4</u>	0,86	2,15	0,71	0,40	1,71	0,31	0,46	1,83	0,34	0,57	1,63	0,48	0,65	0,70	0,79	1,43	0,63	0,63
<u>5</u>	0,74	2,18	0,58	0,39	1,73	0,29	0,47	1,74	0,36	0,31	0,96	0,26	0,44	0,48	0,62	1	0,49	0,49
<u>6</u>	0,64	0,93	0,61	0,17	0,53	0,15	0,26	0,57	0,24	0,16	0,28	0,15	0,21	0,24	0,56	0,49	0,58	0,58
<u>7</u>	0,30	1,04	0,21	0,10	0,65	0,05	<0,01	-	-	0,08	0,36	0,05	0,23	0,24	0,35	0,76	0,24	0,24
<u>8</u>	0,59	1,75	0,46	0,27	1,21	0,20	0,36	1,31	0,27	0,59	1,94	0,48	1,06	1,14	0,55	1,15	0,39	0,39
<u>9</u>	0,64	2,36	0,45	0,11	0,66	0,07	0,07	0,34	0,05	0,06	0,30	0,04	0,32	0,34	0,54	1,16	0,38	0,38
<u>10</u>	0,35	1,48	0,22	<0,005	-	-	<0,005	-	-	<0,01	-	-	0,25	0,26	0,43	1,19	0,24	0,24
<u>11</u>	0,92			0,85			0,93			1,17			1,15		0,72			
<u>12</u>	0,72			0,21			0,09			0,05			0,96		0,38			

k, k_e, k_a designent respectivement les constantes de vitesse de réduction globale, d'attaque équatoriale et d'attaque axiale.

k_e et k_a sont déterminées d'après les pourcentages des alcools formés.

d'une part en passant des cétones précédentes aux cyclohexanones substituées autres que la tertibutyl-4 cyclohexanone et, d'autre part, en passant des cyclohexanones aux cyclopentanones portant le même substituant.

- le ralentissement concerne surtout l'attaque axiale. En de nombreux cas l'attaque équatoriale est au contraire plus rapide pour la cétone considérée que pour la tertibutyl-4 cyclohexanone.

- le rapport des réactivités de la cyclohexanone à la cyclopentanone varie fortement avec le solvant et le réducteur.

Nous commenterons ces résultats en examinant successivement l'influence du substituant et la géométrie de l'état de transition.

1°/ Influence du substituant.

a) attaque axiale.

A l'aide des figures 1, 2 et 3 (pages 92 et 93) utilisées à propos de la stéréosélectivité des réductions, le ralentissement de l'attaque axiale s'explique aisément par des facteurs stériques. L'orientation des substituants par rapport au carbonyle est à l'origine de la diminution de vitesse plus forte pour les cyclopentanones 9 et 10 que pour les cyclohexanones homologues 3 et 7.

L'encombrement des substituants explique aussi le ralentissement plus prononcé pour les composés 6 et 7 que pour les cétones 3, 4 et 5. Le groupement cyclohexyle, très volumineux, gêne l'approche du réducteur sur les deux faces du carbonyle mais plus particulièrement sur celle qui subit l'attaque axiale (figure 5)

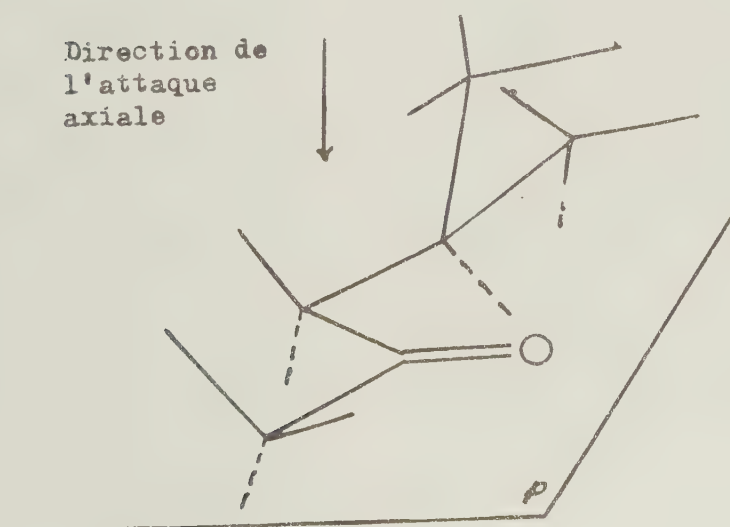


Figure 5

Les substituants des aryl-2 cyclohexanones 3,4,5,6 à cause de leur planéité, sont moins encombrants que le cyclohexyle. Toutefois le cas de la cétone 6 est particulier. Si l'on envisage la rotation du groupement aryle autour du carbone C_2 , le groupement méthyle en ortho peut apporter une gêne importante. L'examen des modèles montre que la rotation complète est interdite au groupement orthotolyle à cause des interactions méthyle $\longleftrightarrow$ oxygène. On peut concevoir une position gauche dans laquelle le méthyle est soit du côté opposé à l'oxygène (figure 6) soit du même côté (figure 7).

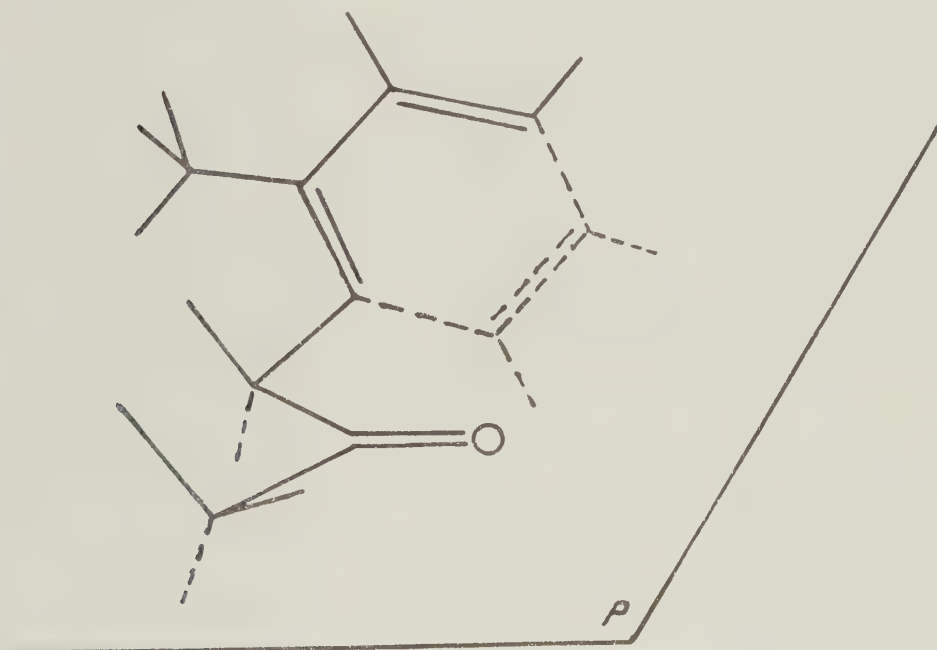


Figure 6

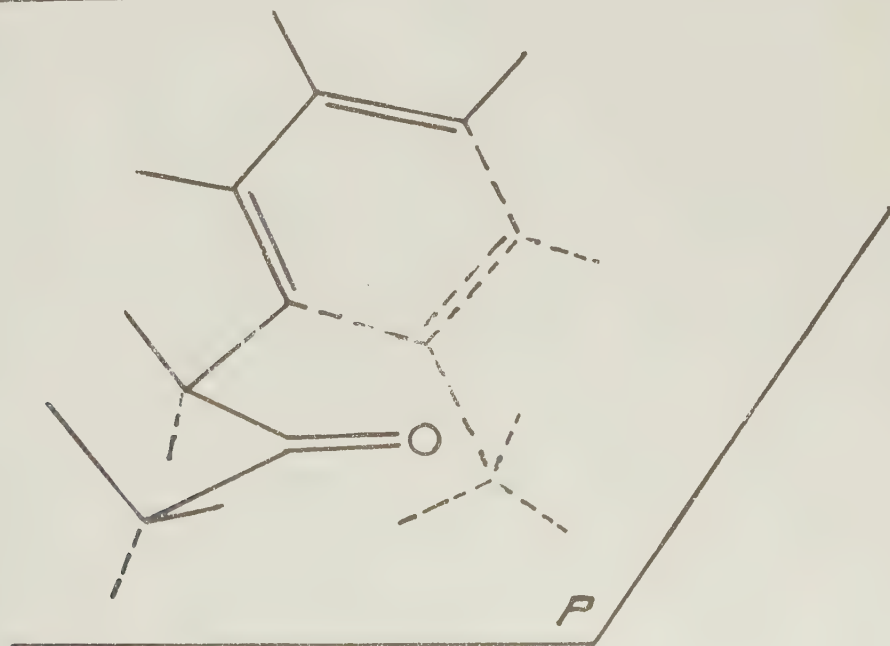


Figure 7



Nos résultats indiqueraient que le méthyle est orienté du côté de l'oxygène (figure 7). En effet la vitesse de réduction est plus faible pour la cétone 6 que pour la cétone 5. L'orientation selon la figure 6 n'entraînerait pas des exigences stériques différentes pour 5 et 6 et, à supposer qu'il intervienne des effets conjugatifs, ils sont généralement équivalents pour le substituant en ortho et en para. L'orientation selon la figure 7 peut se justifier par une attraction polaire entre le méthyle et l'oxygène.

b) attaque équatoriale.

L'accélération de l'attaque équatoriale en passant de la tertiobutyl-4 cyclohexanone aux aryl-2 cyclohexanones 3, 4 et 5 est a priori surprenante. Nous suggérons une interprétation basée sur les facteurs orbitaux : par suite d'une délocalisation électronique impliquant le carbonyle et le substituant aryle la densité de charge négative serait moins grande sur la face équatoriale des aryl-2 cyclohexanones que sur celle de la tertiobutyl-4 cyclohexanone. L'approche du nucléophile sur cette face est par conséquent plus facile sur les composés 3, 4 et 5 que sur la cétone de référence.

Ce phénomène est masqué dans les réductions par le L. sélectride à cause des facteurs stériques qui sont considérables.

2°/Etude de l'état de transition en fonction du réducteur et du solvant.

Ainsi que nous l'avons noté plus haut le rapport des réactivités de la cyclohexanone et de la cyclopentanone varie fortement avec le solvant. Or la valeur de ce rapport, que nous désignerons par k_6 / k_5 est utilisée dans la littérature (17) comme critère de la position de l'état de transition sur le chemin réactionnel. A l'aide des résultats du tableau IV nous avons calculé k_6 / k_5 pour les différents réducteurs et solvants utilisés :

Réduc- teur	LiAlH_4	LiBH_4	LiBH_4	LiBH_4	L.Sélec- tride	AlH_3
Solvant	Ether	Ether	THF	eau - dioxanne	THF	Ether
k_6 / k_5	1,27	4,1	10	25	1,2	1,9

BROWN (29) trouve, pour la réduction par NaBH_4 dans l'isopropanol un rapport de réactivité de 23 et le résultat est interprété comme traduisant un état de transition à caractère sp^3 pour les deux cétones (6,15).

La réduction de ces deux composés par NaBH_4 dans le mélange eau-dioxanne 50-50 conduit à k_6 / k_5 égal à 46 (15) ; le fait que dans ce solvant, avec le même anion, nous trouvons la valeur 25 indiquerait, comme le soulignent HANDEL (30) et BROWN (31) que la nature du cation n'est pas sans importance.

D'après les valeurs de k_6 / k_5 nous pouvons admettre, pour les réductions par LiBH_4 , un état de transition beaucoup plus proche des produits dans le mélange eau-dioxanne que dans l'éther et le THF tandis que les réductions par LiAlH_4 et le L. Sélectride auraient un état de transition proche du substrat.

L'état de transition à quatre centres ci-dessous, a été admis (15) pour les réductions par l'ion tétrahydroborate dans le mélange eau-dioxanne 50-50

Figure 8



Sa géométrie proche de celle des produits implique le pivotement de la liaison C - O vers la face supérieure du carbonyle (figure 8). Alors les répulsions stériques ou polaires entre l'oxygène et les substituants y sont plus importantes que si l'état de transition était proche du substrat. Cela expliquerait que les réductions par LiBH_4 , dans l'eau-dioxanne, des cyclanones substituées révèlent des vitesses relatives d'attaque équatoriale plus faibles que celles des autres réductions étudiées ici.

Une étude de ASHBY (28) basée sur des mesures de conductivité, sur la détermination du coefficient d'association et sur les données de la RMN a montré que, dans le THF, LiBH_4 se trouve sous forme de paires d'ions intimes ayant "un appréciable caractère covalent". Puisque l'éther éthylique est moins polaire que le THF on peut admettre que LiBH_4 s'y trouve à l'état covalent. Compte tenu de ce caractère covalent, on peut envisager que l'approche de LiBH_4 sur la cétone conduit à un complexe à six centres (figure 9)

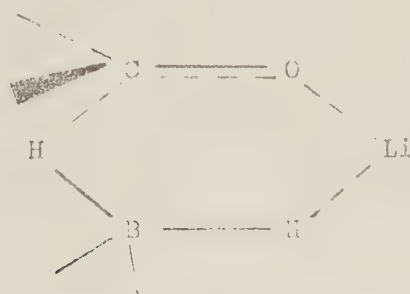


Figure 9

Un tel système semblable à celui proposé dans l'addition de trialkylaluminiques sur des cétones cycliques (32) est moins rigide que le système à quatre centres. Sa flexibilité exigerait une moins grande déformation du substrat, autrement dit une géométrie de l'état de transition moins proche de celle des produits. C'est ce que montrent les valeurs du rapport k_6 / k_5 .

Dans les réductions par LiAlH_4 et le L. Sélectride un état de transition proche des produits est peu probable d'après les valeurs de k_6 / k_5 . Un tel état, qui implique notamment des répulsions stériques

et polaires dues aux effets d'éclipse entre l'oxygène et les substituants, conduirait à des vitesses d'attaque équatoriale plus faibles pour les cétones cyclopentaniques 9 et 10 que pour leurs homologues cyclohexaniques 3 et 7. Le tableau IV indique au contraire que ces vitesses sont voisines et parfois légèrement plus élevées pour les cyclopentanones 9 et 10.

Sur la base des hypothèses formulées par ROQUE (16) à propos de la taille du nucléophile et de l'état de transition, on peut admettre qu'en raison de leur volume important les espèces anioniques $[\text{Li}(\text{AlH}_4)_2]^-$ et $\text{B}(\text{Bu}-2)_3\text{H}^-$ ressentent de loin les gênes stériques des hydrogènes et des substituants de la cétone, ainsi le maximum d'énergie, c'est-à-dire l'état de transition serait atteint avant que le substrat ait subi des déformations importantes.

Nous n'avons pas discuté les vitesses de réduction par AlH_3 . La valeur du rapport k_6 / k_5 pour les cétones non substituées et celles qu'on peut déduire du tableau IV pour les cyclanones α -substituées indiqueraient un état de transition proche du substrat. Ces données semblent toutefois difficiles à utiliser compte tenu des réserves que nous avons faites précédemment.

3°/ Cas particulier de la triméthyl-3,3,5 cyclohexanone

Plusieurs auteurs ont entrepris des réductions de cette cétone (10,23,33,34,35,36). Il apparaît que le déroulement stéréochimique de ces réactions est très sensible aux variations de volume effectif du réducteur. A cet égard nos résultats figurant dans le tableau I rejoignent ceux de la littérature. C'est en effet avec la cétone 2 que nous observons les plus grandes variations du rapport (alcool équatorial)/(alcool axial).

Pour expliquer ce comportement très particulier LANDOR et REGAN (36) ont postulé que la triméthyl-3,3,5 cyclohexanone pouvait

exister dans une proportion non négligeable (5 % à 25 °C) sous une forme flexible permettant une diminution de l'interaction entre le méthyle axial en position 3 et l'hydrogène porté par le carbone C₅. Ces auteurs admettent que l'alcool équatorial résulte en partie d'une attaque équatoriale sur la forme flexible, qui serait 17 fois plus rapide que sur la forme chaise. LANDOR et REGAN formulent leurs hypothèses sans données cinétiques.

D'après les vitesses relatives par rapport à la tertibutyl-4 cyclohexanone, que nous rappelons ci-dessous, nous observons, quels que soient le réducteur et le solvant, la constante de vitesse relative de formation d'alcool équatorial (k_a) est beaucoup plus faible pour la cétone 2 que pour la cétone 1 de référence. Ces résultats peuvent s'expliquer par les gênes stériques du méthyle axial en position 3 à l'approche du nucléophile sur la conformation chaise.

cétone	LiAlH ₄ Ether		LiBH ₄ Ether		LiBH ₄ THF		LiBH ₄ eau-dioxanne		L.Sélec tride THF k_e
	k_e	k_a	k_e	k_a	k_e	k_a	k_e	k_a	
<u>1</u>	3,34	0,27	0,77	0,06	0,41	0,02	0,28	0,01	1,05
<u>3</u>	2,28	0,64	1,54	0,28	1,85	0,37	1,01	0,30	0,42

Il reste que, comme le rappellent LANDOR et REGAN, si l'alcool équatorial provient de la forme flexible, son pourcentage doit être plus grand lorsqu'on élève la température car la proportion de molécules sous forme flexible est alors plus importante. C'est ce qui est observé pour la cétone 2 (37) alors que pour les autres cétones le pourcentage d'alcool équatorial diminue si la température s'élève.

Pour l'alcool axial ces mêmes auteurs admettent une attaque équatoriale sur la conformation chaise avec une attraction entre le méthyle axial sur le carbone 3 et l'oxygène. Selon cette interprétation on doit s'attendre à une constante de vitesse relative d'attaque équatoriale (k_e) plus grande pour la cétone 2 que pour les aryl-2 cyclohexanones 3, 4 et 5. C'est ce que l'on observe dans les réductions par

LiAlH_4 dans l'éther et par le L. Sélectride dans le THF mais non avec LiBH_4 quel que soit le solvant. Puisqu'on a envisagé un état de transition proche des produits dans les réductions par LiBH_4 et que, dans un tel état de transition, l'attaque équatoriale rapproche la liaison C - O vers le groupement méthyle axial du carbone 3, on pourrait penser qu'il intervient des gênes stériques entre l'oxygène et ce groupement d'autant plus grandes que l'état de transition ressemble davantage aux produits. En effet, dans le cas limite où l'oxygène serait axial dans l'état de transition, l'examen des modèles montre que la distance entre le méthyle axial du carbone C_3 et l'oxygène est de 2,6 Å. Or la somme des rayons de VAN DER WAALS du méthyle (2 Å) et de l'oxygène (1,4 Å) (40) est très supérieure à cette distance. Ce seraient donc les gênes stériques qui diminueraient la vitesse d'attaque équatoriale dans les réductions par LiBH_4 .

B - Vitesses relatives de réduction des butanones substituées

Nous rapportons dans le tableau V les vitesses globales de réduction des cétones I3, I4, I5, I6 exprimées par rapport à celle de la butanone-2 non substituée I7. Nous indiquons également la vitesse de réduction de la phényl-1 propanone-2 I8. La dernière ligne du tableau donne un ordre de grandeur de la réactivité des cétones cycliques étudiées précédemment par rapport à la butanone-2. Les vitesses partielles d'attaque conduisant aux alcools thréo et érythro ne sont pas données ici car la stéréosélectivité des réductions des butanone- substituées varie peu lorsqu'on passe de LiAlH_4 à LiBH_4 quel que soit le solvant.

Ces résultats suggèrent les remarques suivantes :

- la butanone-2 est réduite beaucoup plus lentement que la tertibutyl-4 cyclohexanone, le ralentissement est plus important avec LiBH_4 qu'avec LiAlH_4 .

- avec LiAlH_4 et AlH_3 dans l'éther et LiBH_4 dans le THF et l'éther les aryl-3 butanone-2 sont réduites plus lentement que la

TABLEAU V

Vitesses relatives de réduction des cétones acycliques

Les conditions expérimentales sont les mêmes que celles indiquées dans le tableau IV

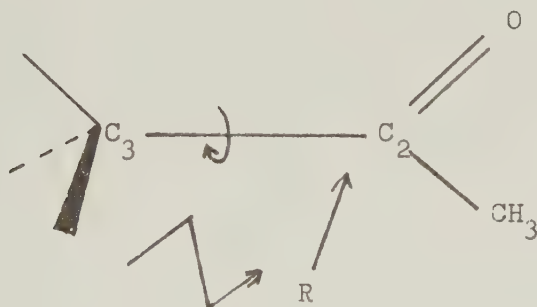
Réducteur Solvant	LiAlH_4 Ether	LiBH_4 Ether	LiBH_4 THF	LiBH_4 eau-dioxane 50-50	AlH_3 Ether
Cétone					
$\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CO-CH}_3$ <u>I7</u>	1	1	1	1	1
$\phi\text{-CH}_2\text{-CO-CH}_3$ <u>I8</u>	0,71	0,53	0,73	1,05	0,58
$\phi\text{-CH(CH}_3\text{)-CO-CH}_3$ <u>I3</u>	0,72	0,55	0,74	1,05	0,58
p-An - $\text{CH(CH}_3\text{)-CO-CH}_3$ <u>I4</u>	0,66	0,56	0,70	1,10	0,69
p-tol - $\text{CH(CH}_3\text{)-CO-CH}_3$ <u>I5</u>	0,58	0,50	0,63	0,98	0,62
$\text{C}_6\text{H}_{11}\text{-CH(CH}_3\text{)-CO-CH}_3$ <u>I6</u>	0,24	0,06	0,024	0,020	0,40
 <u>I</u>	1,3	16,5	27	16,5	3,4

butanone et la vitesse de réduction de la cyclohexyl-3 butanone-2 est encore plus faible.

- dans le mélange eau-dioxanne 50-50 les vitesses de réduction sont du même ordre de grandeur pour toutes les butanone-2 à l'exception de la cétone I6 qui est très lente.

- dans tous les cas étudiés la phényl-1 propanone-2 I8 a pratiquement la même vitesse de réduction que la phényl-3 butanone-2 I3.

Le ralentissement observé avec la butanone-2 par rapport à la cétone rigide I semble pouvoir s'expliquer par les gênes stériques dues à la rotation autour de la liaison $C_2 - C_3$ qui sont fonction de l'état de transition.



Il est possible d'envisager que l'état de transition proche du substrat puisse être atteint lorsque le réducteur est relativement éloigné du carbonyle (I6) de sorte que la rotation autour de la liaison $C_2 - C_3$ pour la butanone-2 apporte moins de gênes stériques que dans un état de transition proche des produits où le réducteur est plus près du carbonyle. Cette remarque permet d'expliquer que le ralentissement de la butanone-2 par rapport à la tertibutyl-4 cyclohexanone soit plus grand dans les réductions par $LiBH_4$ à condition d'admettre, comme pour les cyclanones que l'état de transition ressemble au substrat avec $LiAlH_4$ et aux produits avec $LiBH_4$.

Pour les aryl-3 butanone-2 nous avons envisagé la conformation de la figure 3 (page 93) dans laquelle la répulsion polaire entre

le groupement aryle et le réducteur est minimale, ce qui explique le pourcentage important d'alcool thréo. Les mêmes raisons nous font admettre une conformation semblable pour la phényl-1 propanone-2. Le fait que cette cétone soit réduite pratiquement à la même vitesse que les aryl-3 butanone-2 indiquerait que le méthyle du carbone 3 n'apporte pas, pour ces dernières, de gênes stériques particulières dans la réduction.

Dans les réductions par LiBH_4 le ralentissement observé avec les cétones aryliques est d'autant plus grand que le solvant est moins polaire. La planéité des groupements aryle permet de penser que, dans la conformation de la figure 3, les gênes stériques de ces substituants sont négligeables quelle que soit la nature de l'état de transition. Mais l'importance de leur répulsion polaire augmente si la constante diélectrique du milieu diminue. Or les constantes diélectriques des solvants étudiés se rangent dans l'ordre : éther < THF < eau-dioxanne 50-50 (38). On explique ainsi que, dans les réductions par LiBH_4 , les vitesses relatives des aryl-3 butanone-2 diminuent si la constante diélectrique du milieu devient plus faible.

Dans l'éther on observe, pour ces cétones, un ralentissement plus grand avec LiBH_4 qu'avec LiAlH_4 . Si l'état de transition ressemble davantage aux produits avec LiBH_4 qu'avec LiAlH_4 cela implique, dans la conformation de la figure 3, une proximité plus grande de l'oxygène et du groupement aryle dans le premier cas, engendrant ainsi des répulsions polaires plus fortes que dans les réductions par LiAlH_4 .

Le substituant cyclohexyle, nous l'avons vu, est particulièrement volumineux. Si la cyclohexyl-3 butanone-2 a la conformation de la figure 10 (correspondant à la figure 3 pour les aryl-3 butanone-2), d'après l'étude des modèles il y a répulsion stérique et polaire entre le cyclohexyle du carbone 3 et le méthyle du carbone 2. Il faut donc envisager une rotation autour de la liaison $\text{C}_2 - \text{C}_3$ pour minimiser ces interactions (figure II)

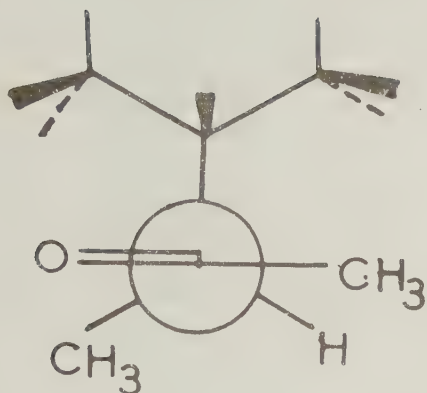


Figure 10

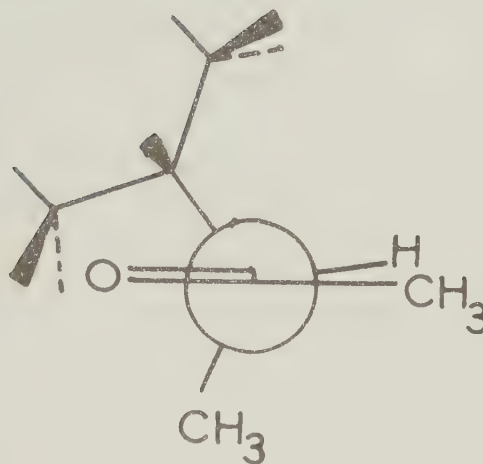


Figure 11

Mais alors les gênes stériques du méthyle, lié au carbone C_3 , à l'approche du nucléophile pour conduire à l'alcool thréo peuvent devenir grandes. Cette rotation rend moins difficile l'approche du réducteur du côté conduisant à l'alcool érythro. Cependant la gêne stérique du cyclohexyle demeure importante de sorte que les deux vitesses d'attaque sont plus faibles qu'avec les aryl-3 butanone-2.

A l'inverse des cétones I3, I4, I5, le ralentissement, pour la cétone I6, est d'autant plus important que la constante diélectrique du milieu augmente. On ne peut pas parler, pour cette cétone, de répulsion polaire. Avec les mêmes hypothèses que précédemment sur la nature de l'état de transition, le ralentissement va de pair avec l'accentuation du caractère "proche des produits" qui entraîne des interactions stériques de plus en plus grandes entre le cyclohexyle et l'oxygène complexé.

Avec AlH_3 , malgré les réserves que suscitent les résultats quantitatifs, il faut constater que le ralentissement de la cyclohexyl-3 butanone-2 par rapport à la butanone-2 est moins important qu'avec les réducteurs nucléophiles. Ce fait semble en accord avec les hypothèses que nous avons formulées par ailleurs (I), selon lesquelles les agents électrophiles se coordinent d'abord à l'oxygène. De par sa position dans le complexe, l'hydrogène du réducteur a moins d'exigences stériques que celui des agents nucléophiles.

CONCLUSION

Notre travail montre que les facteurs stériques fréquemment invoqués dans la littérature ne suffisent pas à expliquer la stéréosélectivité ni la vitesse de réduction des cétones et qu'il faut aussi prendre en considération les facteurs électroniques et la nature de l'état de transition.

L'encombrement des substituants se manifeste surtout dans la stéréosélectivité de la réduction par le L. Sélectride, réactif très volumineux, et dans le ralentissement important de la vitesse d'attaque axiale des cyclanones substituées par rapport à celle de la tertio-butyl-4-cyclohexanone.

En se référant aux résultats obtenus avec LiAlH_4 et LiBH_4 , la diminution du pourcentage d'attaque axiale avec les réducteurs électrophiles et avec le mélange ($\text{LiAlH}_4 + \text{LiBr}$) s'explique par la dissymétrie du carbonyle envisagée par KLEIN (24)

Les effets polaires entre les substituants et le réducteur semblent jouer un rôle important dans les réductions des aryl-3-butanone-2.

Notre étude sur les vitesses de réaction dans différents milieux infirme l'hypothèse de CHEREST et FELKIN (11) selon laquelle l'état de transition est toujours proche du substrat. Cela ne semble vrai que dans les réductions par LiAlH_4 et le L. Sélectride. Par contre avec LiBH_4 cet état devient progressivement proche des produits lorsqu'on passe de l'éther au THF et au mélange eau-dioxane 50-50. Nos résultats sont en accord avec l'idée de ROQUE (16) pour qui, dans les réactions d'addition sur les cétones, l'état de transition dépend des réactifs.

PARTIE EXPERIMENTALE

I - IDENTIFICATIONS ET CONTROLES

II - PREPARATION ET CONTROLE DE PURETE DES COMPOSES CARBONYLES

A - Cyclanones

B - Cétones non cycliques

III - TECHNIQUE DES REDUCTIONS

A - Réductions "simples"

B - Réductions en présence de LiBr

C - Réductions compétitives

IV - SPECTRES DE RMN

PARTIE EXPERIMENTALE

I. IDENTIFICATIONS ET CONTROLES :

Les dosages chromatographiques, les spectres I.R. et de R.M.N. sont effectués sur les appareils indiqués dans la première partie. Les spectres de R.M.N. sont donnés à la fin de ce chapitre.

II. PREPARATION ET CONTROLE DE PURETE DES COMPOSES CARBONYLES.

A. Cyclanones :

Les composés suivants sont commerciaux : tertibutyl-4 cyclohexanone 1, triméthyl-3,3,5 cyclohexanone 2, phényl-2 cyclohexanone 3, cyclohexyl-2 cyclohexanone 7, méthyl-2 cyclohexanone 8. Lorsque la pureté de l'échantillon n'était pas au moins égale à 99 % d'après la CPV nous l'avons purifié, soit par recristallisation fractionnée (cétone 1) soit par élution sur une colonne de gel de silice MERCK à l'aide d'un mélange éther de pétrole-éther (cétone 7).

- p-anisyl-2 cyclohexanone :

La réaction du chlore sur la cyclohexanone selon la méthode de GODCHOT (39) donne la chloro-2 cyclohexanone que l'on purifie par distillation : $Eb_{30} = 108-110\text{ }^{\circ}\text{C}$ $n_D^{20} = 1,483$
Litt.(40) $Eb_{13} = 82\text{ }^{\circ}\text{C}$ $n_D^{20} = 1,4830$.

La p-anisyl-2 cyclohexanone est ensuite préparée par addition de la chloro-2 cyclohexanone à une solution étherée de bromure de p-anisylmagnésium selon la méthode de BACHMANN(41)
Rdt : 60 % F = 88 °C DNPH : F = 145 °C Litt.(41) F = 144-145 °C
I.R. $\nu_{C=O} = 1725\text{ cm}^{-1}$

- p-tolyl-2 cyclohexanone : préparée comme le composé précédent, par réaction de la chloro-2 cyclohexanone sur le bromure de p-tolylmagnésium. Rdt : 80 % F = 50,5 °C DNPH : F = 154 °C IR : ν C = O = 1710-1720 cm^{-1}
Litt. (42) F = 49-50 °C DNPH : F = 156-157 °C

- o-tolyl-2 cyclohexanone : préparée selon la méthode précédente à partir du bromure d'orthotolylmagnésium. Rdt : 75 % F = 56 °C DNPH : F = 145-146 °C IR : ν C = O = 1722 cm^{-1}

- phényl-2 cyclopentanone et cyclohexyl-2 cyclopentanone : La préparation de ces composés a été décrite dans la première partie.

B. Cétones non cycliques :

La butanone-2 est commerciale et la synthèse des composés suivants a été décrite dans la partie consacrée à l'étude des époxydes : phényl-3 butanone-2, p-tolyl-3 butanone-2, phényl-1 propanone-2.

- cyclohexyl-3 butanone-2 : obtenue avec un rendement de 90 % selon la méthode décrite par CRAM (43) IR: ν C = O = 1712 cm^{-1}

- p-anisyl-3 butanone-2 :

Le p-anisyl-2 butanol-2 est obtenu avec un rendement de 80 % par condensation du bromure de p-anisylmagnésium sur la butanone-2. Cet alcool est deshydraté par distillation sur KHSO_4 on obtient un mélange de :

- p-anisyl-2 butène-2 Z : 35 %
- p-anisyl-2 butène : 11 %
- p-anisyl-2 butène-2 E : 54 %

L'oléfine Z est séparée par distillation sur une colonne à ruban tournant. $\text{Eb}_{18} = 85$ °C puis traitée par l'iode en présence d'éther saturé d'eau selon la méthode de TIFFENEAU (44). Le produit brut

est constitué par la cétone accompagnée de 4 à 5 % d'impuretés diverses qui sont éliminées par chromatographie sur gel de silice MERCK avec le benzène comme éluant.

DNPH F = 135 °C IR ν C = O = 1716 cm^{-1}

Cette cétone a été également préparée en oxydant, selon la méthode de BROWN (45) le produit résultant de l'hydroboration-oxydation du p-anisyl-2butène-2 Z.

III. TECHNIQUE DES REDUCTIONS

Les réactions sont effectuées dans de la verrerie séchée à la flamme et sous atmosphère d'azote sec. L'éther et le THF sont purifiés comme il a été indiqué dans la première partie. Le mélange eau-dioxanne 50-50 (en volume) est préparé avec du dioxanne "pour analyse" MERCK. Les solutions réductrices de LiAlH_4 , AlH_3 , AlHCl_2 sont dosées par iodométrie selon la méthode de FELKIN (46) et celles de LiBH_4 selon la méthode au iodate (47). Pour assurer la stabilité des solutions de LiBH_4 dans le mélange eau-dioxanne, ces solutions sont utilisées en présence de soude à la concentration de 0,2 M (47). Dans ces conditions la solution ne subit aucune diminution de son pouvoir réducteur pendant au moins 24 heures.

A - réductions "simples" :

Il s'agit des réductions de chaque cétone prise séparément et en l'absence de LiBr. Les températures et les concentrations sont indiquées dans les tableaux. Pour chaque réaction on utilise généralement une millimole de cétone. La durée des réactions est de cinq minutes. Avec LiAlH_4 et ses dérivés l'hydrolyse est faite à l'aide d'une solution froide de soude à 10 %. Dans les réductions par LiBH_4 et le L. Sélectride on emploie une solution saturée de NH_4Cl . Afin d'éviter les erreurs de dosage dues aux différences de solubilité des produits de réaction il est nécessaire de relarguer soigneusement la phase aqueuse avec du chlorure de sodium lorsque le solvant de réaction est le THF ou le mélange eau-dioxanne 50-50.

L'analyse chromatographique en phase vapeur est faite sans évaporation préalable généralement sur des colonnes remplies de CHROMOSORB 80-100 traité au DMCS et imprégné de 10 % de CARBOWAX. Pour séparer les méthyl-2 cyclohexanols équatorial et axial nous avons utilisé une colonne de CHROMOSORB 80-100 imprégnée de 10 % de glycérol.

Dans les réductions par AlH_3 , les prélèvements effectués au bout de 5 mn de réaction ou de 2 heures donnent la même composition du mélange d'alcools.

Dans les réductions par AlHCl_2 , avec les concentrations données dans le tableau IV, nous avons contrôlé que les proportions d'alcools diastéréoisomères sont les mêmes dans le prélèvement effectué à la fin de l'addition de la cétone et dans les prélèvements effectués après plusieurs heures. Par contre, pour la même concentration en cétone, mais avec un léger défaut de réducteur (10 %) la proportion d'alcool axial ou thréo diminue au cours du temps en faveur de l'alcool équatorial ou érythro. Nous indiquons, dans le tableau VI, pour chaque cétone, la variation du rapport des alcools diastéréoisomères en fonction du temps. Dans les conditions des réductions compétitives le défaut de réducteur est de 55 % par rapport à l'ensemble des deux cétones et l'épimérisation est beaucoup plus rapide.

B - Réductions en présence de LiBr :

Le bromure de lithium est desséché par chauffage jusqu'à ce que son poids soit constant. Chaque réduction porte sur une milli mole de cétone. Les concentrations des réactifs, le solvant et la température sont précisés dans le tableau III. La concentration en LiBr est vérifiée en dosant une prise d'essai de la solution par la méthode de CHARPENTIER-VOLHARD.

Deux modes opératoires ont été testés pour ces réductions :

A : addition de la cétone, dissoute dans le solvant choisi, à la solution mixte de réducteur et de sel de lithium.

B : dissolution de la cétone et du sel de lithium

TABLEAU VI

Réductions par AlHCl_2 dans l'éther à 0 °C avec un défaut de réducteur.

Evolution du rapport : (alcool équatorial)/(alcool axial) ou
(alcool thréo)/(alcool érythro) en fonction du temps.

Concentrations initiales : en cétone : 0,1 mole/litre

en réducteur : 0,09 mole/litre

temps en mn	0	20	240	1440
Cétone				
<u>1</u>	78/22	70/30	99/1	99/1
<u>2</u>	13/87	15/85	25/75	92/8
<u>3</u>	44/56	50/50	60/40	70/30
<u>4</u>	37/63	52/48	60/40	67/33
<u>5</u>	37/63	49/51	55/45	59/41
<u>6</u>	71/29	78/22	80/20	83/17
<u>7</u>	35/65	35/65	35/65	37/63
<u>8</u>	57/43	85/15	96/4	97/3
<u>9</u>	53/47	60/40	77/23	96/4
<u>10</u>	53/47	60/40	68/32	77/23
<u>14</u>	86/14	50/50	35/65	29/71
<u>15</u>	86/14	48/52	33/67	29/71
<u>16</u>	69/31	69/31	69/31	69/31

puis addition de la solution mixte ainsi obtenue au réducteur. Les effets de sel sont les mêmes dans les deux cas. Les résultats rapportés dans les tableaux ont été obtenus en suivant le mode opératoire A. L'hydrolyse est faite dans les conditions décrites précédemment.

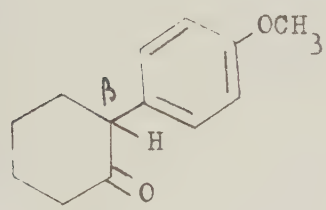
C - Réductions compétitives :

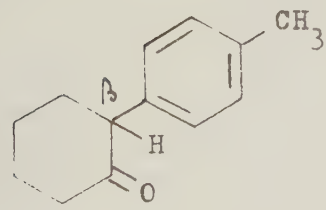
On opère généralement sur une millimole de chaque cétone dans 5 ml de solvant. La solution est agitée vigoureusement tandis qu'on additionne lentement (en 10 à 15 mn) 0,9 milliéquivalents de réducteur dans 2 ml de solvant, au moyen d'un tube effilé et jaugé dans lequel la solution est poussée par un courant d'azote sec. On hydrolyse 5 mn après la fin de l'addition dans les conditions décrites précédemment. Le rapport des vitesses de réduction des deux cétones est calculé à l'aide de la formule classique indiquée dans la première partie. En employant la même technique ELIEL (6) signale que ses résultats sont susceptibles de varier d'un facteur 2 d'un essai à l'autre. Cependant nous avons constaté en de nombreux cas une reproductibilité de l'ordre du pourcent et les variations observées ne dépassent jamais 10 % si l'on prend soin de ne pas mettre en compétition deux cétones dont les réactivités sont trop différentes. Nous avons également contrôlé que, pour trois composés A, B, C on a

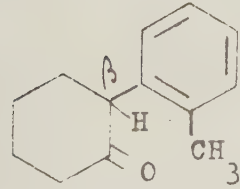
$$\frac{k_A}{k_B} \sim \frac{k_A}{k_C} \times \frac{k_C}{k_B}$$

IV - SPECTRES DE RMN

Formule	Protons	Nature du signal	Déplacement chimique δ en ppm
---------	---------	------------------	--------------------------------------

	protons du cycle saturé	massif	1,5 à 2,5
	H _β	multiplet	3,3
	CH ₃	singulet	3,62
	C ₆ H ₄	multiplet	6,72

	protons du cycle saturé	massif	1,57 à 2,58
	CH ₃	singulet	2,32
	H _β	multiplet	3,42
	C ₆ H ₄	multiplet	6,6

	protons du cycle saturé	massif	1,52 à 2,55
	CH ₃	singulet	2,10
	H _β	multiplet	3,5
	C ₆ H ₄	singulet	7,04

(c) $\text{p CH}_3\text{O} - \text{C}_6\text{H}_4 - \underset{\text{CH}_3}{\underset{ }{\text{CH}}} - \overset{\text{O}}{\underset{ }{\text{C}}} - \text{CH}_3$	CH ₃ (B)	doublet	1,25-1,37
	CH ₃ (A)	singulet	1,95
	H (A)	quadruplet	3,63
	CH ₃ (C)	singulet	3,76
	C ₆ H ₄	4 signaux	6,70 -6,85 7 -7,15

BIBLIOGRAPHIE

- (1) R. GUYON et P. VILLA, Bull.Soc.chim., 1972, p. 1375
- (2) E. LAURENT et P. VILLA, Bull.Soc.chim., 1969, p. 249
- (3) E.L. ELIEL et M.N. RERICK, J.amer.chem.Soc., 1960,82,1367
- (4) P.T. LANSBURY, D.J. SCHARF et V.A. PATTISON, J.org.Chem., 1967,32,1748
- (5) J. KLEIN, E. DUNKELBLUM, E.L. ELIEL et Y. SENDA, Tetrahedron Letters, 1968, 6127
- (6) E.L. ELIEL et Y. SENDA, Tetrahedron., 1970,26,2411
- (7) D.H.R. BARTON, J.chem.Soc., 1953, p. 1927
- (8) D.J. CRAM et F.A. ABD ELHAFEZ, J.amer.chem.Soc., 1952,74,5828
- (9) W.G. DAUBEN, G.J. FONKEN et D.S. NOYCE, J.amer.chem.Soc., 1956,78,2579
- (10) J.C. RICHER, J.org.Chem., 1965,30,324
- (11) a) M. CHEREST, H. FELKIN et N. PRUDENT, Tetrahedron Letters., 1968, 2199
- b) M. CHEREST et H. FELKIN, Tetrahedron Letters., 1968, 2205
- (12) M. CHEREST et H. FELKIN, Tetrahedron Letters., 1971,583
- (13) G.J. KARABATSOS, J;amer.chem.Soc., 1967,89,1367
- (14) G. LAMATY, Thèse de Doctorat es Sciences Montpellier 1959
- (15) P. GENESTE et G. LAMATY, Bull.Soc.chim., 1968, p. 669
- (16) J.P. ROQUE, Thèse de Doctorat es Sciences, Montpellier 1970

- (17) P. GENESTE, G. LAMATY
et J.P. ROQUE, Tetrahedron Letters.,
1970, 5007
- (18) P. GENESTE, G. LAMATY
C. MOREAU et J.P. ROQUE, Tetrahedron Letters.,
1970, 5011
- (19) P. GENESTE, G. LAMATY
et J.P. ROQUE, Tetrahedron Letters.,
1970, 5015
- (20) P. GENESTE, G. LAMATY
et J.P. ROQUE, Rec.Trav.chim.Pays-Bas.,
1972, 91, 188
- (21) A. CALVET et J. LEVISALLES, Tetrahedron Letters.,
1972, 2157
- (22) J.M. CENSE, Tetrahedron Letters.,
1972, 2153
- (23) J. LAEMMLE, E.C. ASHBY
et P.V. ROILING, J.org.Chem., 1973, 38, 2526
- (24) J. KLEIN, Tetrahedron Letters.,
1973, 4307
- (25) NGUYEN TRONG ANH, O. EISENSTEIN,
J.M. LEFOUR, M.E. TRAN HUU DAU, J.amer.chem.Soc., 1973, 95, 6126
- (26) H.C. BROWN et S. KRISHNAMURTHY, J.amer.chem.Soc., 1972, 94, 7159
- (27) P. GORIN, J.C. MARCHON, J. TRANCHANT,
S. KOVACEVIC et J.P. MARSAULT, Bull.Soc.chim., 1970, p. 3790
- (28) E.C. ASHBY, F.R. DOBBS et
H.P. HOPKINS, J.amer.chem.Soc., 1973, 95, 2823
- (29) H.C. BROWN et K. ICHIKAWA, Tetrahedron., 1957, I, 221

- (30) J.L. PIERRE et H. HANDEL., Tetrahedron Letters.,
1974, 2317
- (31) H.C. BROWN et K. ICHIKAWA, J.amer.chem.Soc., 1961, 83, 4372
- (32) G.E. HEINSOHN et E.C. ASHBY, J.org.Chem., 1973, 38, 4232
- (33) E.C. ASHBY, SIMON H. YU et
P.V. ROLING, J.org.Chem., 1972, 37, 1918
- (34) H. HAUBENSTOCK et E.I. ELIEL, J.amer.chem.Soc., 1962, 84, 2363
- (35) H. HAUBENSTOCK, J.org.Chem., 1973, 38, 1765
- (36) S.R. LANDOR et J.P. REGAN, J.chem.Soc., 1967, p. 1159
- (37) P.T. LANSBURY et R.E. MAC LEAY, J.org.Chem., 1963, 28, 1940
- (38) G. CHARLOT et B. TREMILLON, " Les réactions chimiques dans les solvants
et les sels fondus" GAUTHIER VILLARS Editeurs
PARIS 1963 p. 433 et 593
- (39) M. GODCHOT et F. TABOURY, C.R. Acad.Sci., 1913, p. 332
- (40) BEILSTEIN'S HANDBOOK Vol. 7 2ème supplément p. 11
- (41) W.E. BACHMANN, G.I. FUJIMOTO
et L.R. WICK, J.amer.chem.Soc., 1950, 72, 1995
- (42) ALLEN S. HUSSEY et ROSS R. HERR, J.org.Chem., 1959, 24, 843
- (43) D.J. CRAM et F.D. GREENE, J.amer.chem.Soc., 1953, 75, 6005
- (44) M. TIFFENEAU et J. LEVY, Bull.Soc.chim., 1931, p. 1738
- (45) H.C. BROWN, CHANDRA P. GARG et
KWANG TING LIU, J.org.Chem., 1971, 36, 387
- (46) H. FELKIN, Bull.Soc.chim., 1951, p. 347
- (47) D.A. LYTTLE, E.J. JENSEN et W. STRUCK, Anal.Chem., 1952, 24, 1843
- (48) J. MATHIEU et R. PANICO, "Mécanismes réactionnels en Chimie Organique"
Ière édition, HERMANN, PARIS, 1972
p; 95

TABLE DES MATIERES

	Pages
PREMIERE PARTIE	
INTRODUCTION	I
CHAPITRE I :	
- Réductions d'époxydes par des agents nucléophiles dans l'éther éthylique et le tétrahydrofuranne	6
CHAPITRE II :	
- Transpositions d'époxydes en présence de chlorure d'aluminium et de chlorure de zinc anhydres dans l'éther éthylique	24
CHAPITRE III :	
- Réductions par AlHCl_2 , AlH_3 et leurs homologues deutériés, dans l'éther éthylique	40
CONCLUSION	56
PARTIE EXPERIMENTALE	57
BIBLIOGRAPHIE	77
DEUXIEME PARTIE	
- Réductions par divers agents nucléophiles et électrophiles, de cyclanones et de butanones substituées	81
PARTIE EXPERIMENTALE	115
BIBLIOGRAPHIE	123

